

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002 年1 月10 日 (10.01.2002)

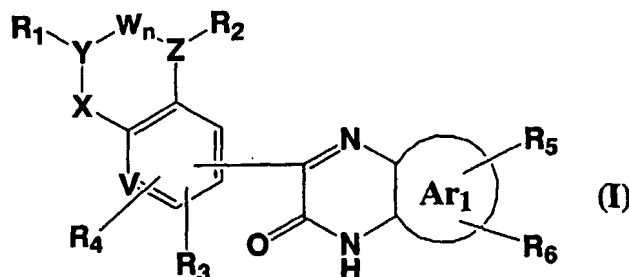
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/02550 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/14, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00, A61K 31/498, 31/4985, 31/519, 31/5377, 31/5513, 31/553, A61P 43/00, 35/00
- (74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.); 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05545
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001 年6 月28 日 (28.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願2000-200292 2000 年6 月30 日 (30.06.2000) JP
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ユーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒103-8416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 端山 俊 (HAYAMA, Takashi) [JP/JP], 川西宜彦 (KAWANISHI, Nobuhiko) [JP/JP], 高木 亨 (TAKAKI, Tooru) [JP/JP]; 〒300-2611 茨城県つくば市大久保3番地 萬有製薬株式会社 つくば研究所内 Ibaraki (JP).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL PYRAZINONE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: 新規ピラジノン誘導体



(57) Abstract: Compounds of the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or esters thereof; pharmaceutical compositions, inhibitors against Cdk4 and/or Cdk6, or anticancer drugs, containing the compounds, the salts or the esters as the active ingredient; and processes for the preparation of them wherein Ar₁ is aryl fused to the adjacent pyrazinone ring at its 5- and 6-positions, or the like; X is CO or the like; Y is CH or the like; Z is CH or the like; V is CH or the like; W_n is (CH₂)_n (wherein n is 0 to 4); R₁ is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R₂ is hydrogen or the like; R₃ and R₄ are each independently hydrogen or the like; and R₅ and R₆ are each independently hydrogen, hydroxyl, or the like.

[続葉有]

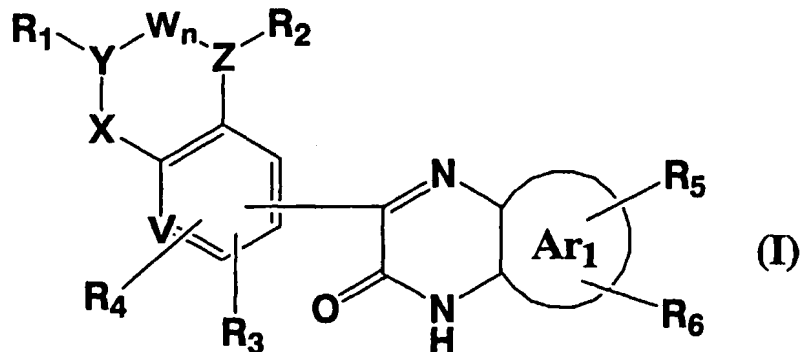
WO 02/02550 A1

WO 02/02550 A1



(57) 要約:

本発明は、一般式 [I] :



[式中、Ar₁は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環するアリール基等を示し、Xは、CO等を示し、Yは、CH等を示し、Zは、CH等を示し、Vは、CH等を示し、W_nは-(CH₂)_n-(n=0~4)を示し、R₁は、水素原子、又は置換基を有してもよい低級アルキル基等を示し、R₂は、水素原子等を示し、R₃及びR₄は、同一又は異なって、水素原子等を示し、そして、R₅及びR₆は、同一又は異なって、水素原子、水酸基等を示す]で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル；これを有効成分として含む、医薬組成物、Cdk4及び／又はCdk6阻害剤、或いは抗がん剤；並びにこれらの製造方法に関するものである。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

明 細 書

新規ピラジノン誘導体

5 技 術 分 野

本発明は、医薬として有用な、2 (1H) -ピラジノン縮合芳香環又は複素芳香環誘導体、その製造法及びそれを有効成分として含む医薬組成物等に関するものである。

10 背 景 技 術

正常細胞の増殖は、細胞周期に従って進行する細胞分裂とその停止が秩序正しく起こるのに対し、癌細胞の増殖は無秩序であることがその特徴とされていることから、細胞周期制御機構の異常が発癌又は癌の悪性化に直接関係すると推定されている。哺乳動物細胞の細胞周期は、サイクリン依存性キナーゼ（以下、「Cdk」という）ファミリーと呼ばれるセリン／スレオニンキナーゼによって制御されており、Cdk がその酵素活性を発現する為にはサイクリンと呼ばれる制御サブユニットと複合体を形成することが必要である。サイクリンもファミリーを形成しており、それぞれの Cdk 分子は細胞周期特異的に発現する限定されたサイクリン分子と複合体を形成することで、特定の細胞周期の進行を制御していると考えられている。例えば D タイプサイクリンは、Cdk4 あるいは Cdk6 と結合して G1 期の進行を、サイクリン E-Cdk2 は G1/S 境界を、サイクリン A-Cdk 2 は S 期の進行を、さらにサイクリン B-cdc2 は G2/M の進行をそれぞれ制御している。なお、D タイプサイクリンには D1、D2、D3 と 3 つのサブタイプが知られ、更に、Cdk の活性はサイクリンとの結合のみならず、Cdk 分子のリン酸化／脱リン酸化、サイクリン分子の分解及び Cdk 阻害蛋白質との結合により制御されていると考えられている [アドバンス・キャンサー・リサーチ (Advance Cancer Res.)、第 66 巻、181-212 頁 (1995 年) ; カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第 7 巻、773-780 頁、(1995 年) ; ネイチャー (Nature)、第 374 巻、131-134 頁、(1995 年)]。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

2

哺乳動物細胞における Cdk 阻害蛋白質は、構造・性質の違いから Cip/Kip ファミリーと INK4 ファミリーの 2 種に大別される。前者は幅広くサイクリン-Cdk 複合体を阻害するのに対し、後者は Cdk4、Cdk6 と結合してこれらを特異的に阻害する。[ネイチャー (Nature)、第 366 巻、704-707 頁、(1993 年) ; モレキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第 15 巻、2627-2681 頁、(1995 年) ; ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第 9 巻、1149-1163 頁 (1995 年)]

前者の代表例には例えば p21 (Sdi1/Cip1/Waf1) が挙げられ、このものは癌抑制遺伝子産物 p53 により RNA 転写が誘導される [ジーンズ・アンド・デベロプメント (Genes Dev.)、第 9 巻、935-944 頁 (1995 年)]。

一方、例えば p16 (INK4a/MTS1/CDK4I/CDKN2) は後者に属する Cdk 阻害蛋白質の 1 つである。p16 遺伝子は、ヒト癌細胞において高頻度に異常の見られるヒト染色体 9p21 に存在し、実際、臨床において p16 遺伝子の欠失が多数報告されている。また、p16 ノックアウトマウスにおける癌の発症頻度が高いことが報告されている [ネイチャー・ジェネティクス (Nature Genet.)、第 8 巻、27-32 頁、(1994 年) ; トレンズ・イン・ジェネティクス (Trends Genet.)、第 11 巻、136-140 頁、(1995 年) ; セル (Cell)、第 85 巻、27-37 頁、(1996 年)]。

それぞれの Cdk は細胞周期の特定の時期にある標的蛋白質をリン酸化することで細胞周期の進行を制御しているが、中でも網膜芽細胞腫 (RB) 蛋白質はもっとも重要な標的蛋白質の一つと考えられている。RB 蛋白質は G1 期から S 期への進行の鍵を握る蛋白質で、G1 後期から S 初期にかけて急速にリン酸化を受ける。そのリン酸化は細胞周期の進行に伴ってサイクリン D-Cdk4/Cdk6 複合体、次いでサイクリン E-Cdk2 複合体が担っていると考えられている。RB 蛋白質が高リン酸化体になるとそれまで G1 前期に低リン酸化体 RB と転写因子 E2F によって形成されていた複合体が解離する。その結果 E2F が転写活性体になると共に RB-E2F 複合体によるプロモーター活性の抑制が解除され、E2F 依存的な転写が活性化される。現在のところ、E2F とそれを抑制する RB 蛋白質、さらに RB 蛋白質の機能を抑制的に制御する Cdk4/Cdk6、それらのキナーゼ活性を調節する Cdk 阻害蛋白質および D タイプサイクリンからなる Cdk-RB 経路が、G1 期から S 期への進行を制御す

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

3

る重要な機構ととらえられている [セル (Cell)、第 58 巻、1097-1105 頁、(1989 年) ;セル (Cell)、第 65 巻、1053-1061 頁、(1991 年) ;オンコジーン (Oncogene)、第 7 巻、1067-1074 頁、(1992 年) ;カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第 8 巻、805-814 頁、(1996 年) ;モ
5 レキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第 18 巻、753-761 頁、(1998 年)]。実際に E2F の結合 DNA 配列は例えば S 期に重要な多くの細胞増殖関連遺伝子の上流に存在しており、このうちの複数の遺伝子で E2F 依存的に G1 後期から S 初期にかけて転写が活性化されることが報告されている [ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第 9 巻、2179-2184 頁、(1990 年) ;モ
10 レキュラー・アンド・セルラー・バイオロジー (Mol. Cell. Biol.)、第 13 巻、1610-1618 頁、(1993 年)]。

Cdk-RB 経路を構成するいずれかの因子の異常、例えば機能的 p16 の欠失やサイクリン D1 高発現や Cdk4 高発現や機能的 RB 蛋白質の欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている [サイエンス (Science)、第 254 巻、1138-1146 頁、(1991
15 年) ;キャンサー・リサーチ (Cancer Res.)、第 53 巻、5535-5541 頁、(1993 年) ;カレント・オピニオン・イン・セル・バイオロジー (Current Opin. Cell Biol.)、第 8 巻、805-814 頁、(1996 年)]。これらは、いずれも G1 期から S 期への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化あるいは癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らかである。

20 Cdk ファミリー阻害作用を有する公知の化合物としては、例えば flavopiridol (フラボピリドール) に代表される一連のクロモン誘導体が知られている (WO 97/16447、98/13344)。

また、本発明に係る化合物に構造的に近似する先行技術としては、例えば特表平 10-502630 号公報 (引例 A)、WO 99/46260 公報 (引例 B)、
25 WO 99/46264 公報 (引例 C)、WO 98/13368 公報 (引例 D)、WO 99/50254 公報 (引例 E)、特開平 11-149982 号公報 (引例 F) 及び特開平 4-182471 号公報 (引例 G) が挙げられる。

引例 A には、置換 2 (1H) -ピリドピラジノン誘導体が開示されている。しかしながら、引例 A に記載の化合物はピラジノン環 1 位に水素原子以外の置換基

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

4

を有することを特徴とするのに対し、本発明に係る化合物は、ピラジノン環 1 位の置換基が水素原子に固定されることを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらには引例 A 記載の化合物の用途は、TNF 産生阻害、ホスホジエステラーゼ I V 産生阻害物質に係り、本発明に係る C d k 4 及び／又は C d k 6 阻害に基づく用途とは直接関連性のないものである。

引例 B、引例 C 及び引例 D には、置換 2 (1 H) -ピリドピラジノン誘導体が開示されている。しかしながら、各引例に記載の化合物はピラジノン環 3 位に置換 3 -インドリル基を有することを特徴とすることに対し、本発明では該置換基とは構造の異なる置換フェニル基又は置換ピリジル基を有することを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらには引例 B、引例 C 及び引例 D に記載の化合物の用途は、プロテインキナーゼ C 阻害に基づく癌、炎症、免疫疾患、気管支肺疾患、心疾患等であり、本発明に係る C d k 4 及び／又は C d k 6 阻害に基づく用途とは直接関係しない発明である。

引例 E には、置換 2 (1 H) -ピリドピラジノン誘導体を含む複素環化合物が開示されている。しかしながら引例 E に記載の化合物は、ピラジノン環 1 位に水素原子以外の置換基を有することを特徴とするのに対し、本発明ではピラジノン環 1 位の置換基は水素原子に固定されることを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらに本引例に記載の化合物の用途は、ファクター X a 阻害物質に係り、本発明に係る C d k 4 及び／又は C d k 6 阻害に基づく用途とは直接関係しない発明である。

引例 F 及び引例 G には、置換 2 (1 H) -ピリドピラジノン誘導体を含む複素環化合物が開示されている。しかしながら各引例に記載の化合物は、ピラジノン環 1 位に水素原子以外の置換基を有することを特徴とするのに対し、本発明ではピラジノン環 1 位の置換基は水素原子に固定されることを特徴とするために化学構造上全く異なる化合物である。さらに本引例に記載の化合物の用途は、エレクトロルミネッセンス素子、色素に係るものであり、本発明とは発明の属する技術分野が全く異なる発明である。

したがって、本発明は、文献未記載の新規な化合物及びその製造方法に関する発明であって、上記引例 A ないし引例 G に基づいて、当業者が容易になし得ない

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

5

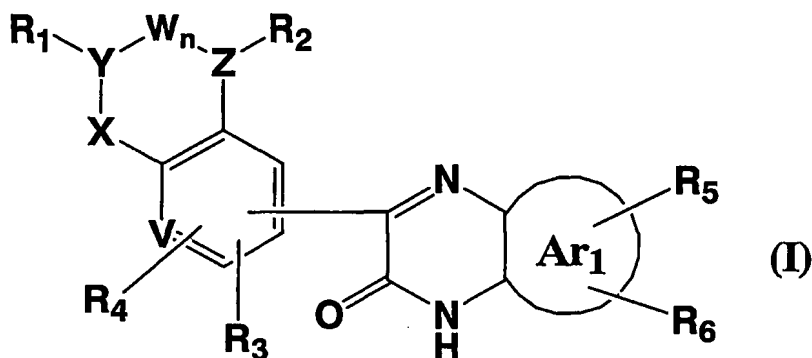
発明である。

上述したとおり、C d kファミリー阻害作用を有する化合物には、クロモン誘導体が挙げられるが、これらの化合物のC d k 4に対する阻害活性は、十分ではなく、一層阻害活性の高い化合物が求められている。さらに例えばC d k 6等に対する異質な阻害活性を併せ持った新たな化合物が求められている。

発 明 の 開 示

本発明者らは、優れたC d k 4阻害作用又はC d k 6阻害作用を有する化合物を提供することを目的として、鋭意研究した結果、2 (1 H) -ピラジノン骨格を有する新規な化合物がC d k 4及び／又はC d k 6阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

即ち、本発明は、ピラジノン誘導体である一般式 (I) :



[式中、

Ar₁は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、

Xは、CO、SO、SO₂又はNCOR (ここで、Rは、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基 {該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、カルボキシル基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい} を示す) を示し、

Yは、CH又はNを示し、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

6

Zは、CH、C、N、S又はO（ここで、ZがCを示すとき、Zは、R₂と一緒にあって、COを形成し； また、ZがS又はOを示すとき、Zは、R₂と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、XがCOであって、Y及びZが同時にCHの場合を除く）、

5 Vは、CH又はNを示し、

W_nは、-(CH₂)_n-（ここで、n=0、1、2、3、又は4であり；そして、n>0のとき、-(CH₂)_n-中の1個若しくは2個の水素原子が同一若しくは異なる低級アルキル基（R_w）で置換されてもよく； また、n>0のとき、R_wは、R₁、Y及びW_nと一緒に、又は、R₂、Z及びW_nと一緒に、或いは、もう1個のR_w及びW_nと一緒に、C₅-C₈シクロアルキル基を形成してもよい）を示し、

10

R₁は、水素原子を示すか；

或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、＜置換基群α＞より選

15 択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）を示すか；

或いは、C₃-C₈シクロアルキル基、C₅-C₈シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、＜置換基群α＞より選択される置換基、並びに／又は、＜

20 置換基群α＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、＜置換基群β＞より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む

25 5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、＜置換基群α＞より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び＜置換基群β＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示

WO 02/02550

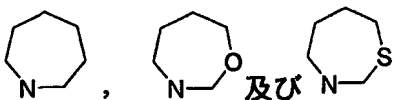
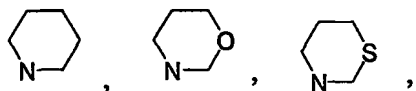
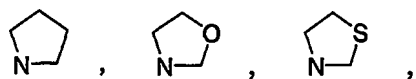
PCT/JP01/05545

7

し、

R_2 は、水素原子又は低級アルキル基（該低級アルキル基は、水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示すか；

- 5 或いは、 $n = 0$ のとき、結合するZ、Y及び R_1 とともに、Y及び／又はZとは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、



- からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基（該飽和脂肪族複素環基は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選択される置換基〔該置換基は、〈置換基群 α 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい〕を、1個若しくは2個以上有してもよい）を形成し（但し、ZがCを示すとき、Zは、 R_2 と一緒にあって、COを形成し； また、ZがS又はOを示すとき、Zは、 R_2 と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する）、
- 10
- 15

- R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、若しくはアミノ基、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、〈置換基群 α 〉及び〈置換基群 γ 〉より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示し、
- 20

R_5 及び R_6 は、同一又は異なって、水素原子；
 〈置換基群 α 〉及び〈置換基群 γ 〉より選択される置換基；
 式： $Y_1-W-Y_2-R_p$

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

8

{ここで、

R_p は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基 {該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は
 5 該アリール基は、＜置換基群 α ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい}を示すか；或いは、＜置換基群 δ ＞より選択される芳香族複素環基又は＜置換基群 ε ＞より選択される脂肪族複素環基を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 $N R_q$ 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2NR_r$ 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 C
 10 ONR_q 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR_q$ 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ （ここで、 R_q 及び R_r は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す）を示し、

15 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す}；

或いは、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはア
 20 リール基で置換される低級アルキル基；又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい）、

又は＜置換基群 β ＞より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはアリール基で
 25 置換される低級アルキル基；又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい）を示し、

ここで、＜置換基群 α ＞、＜置換基群 β ＞、＜置換基群 γ ＞、＜置換基群 δ ＞、及び＜置換基群 ε ＞は、下記の通りである。

＜置換基群 α ＞：

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

9

- 水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基
- 5
- 10
- ＜置換基群 β ＞：
- ピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基
- 15
- ＜置換基群 γ ＞：
- ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及び
- 20
- トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基
- ＜置換基群 δ ＞：
- イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラジニル基、
- 25
- ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

10

トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基

<置換基群 ε >:

イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基

5 及びテトラヒドロイソキノリニル基

」で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステルに関するものである。

次に、本明細書に記載された記号及び用語について説明する。

上記式 (I) 中の「アリール基」としては、例えば、フェニル、インデニル、
10 ナフチルのような炭素数 5 ないし 15 個の芳香族炭化水素基を挙げることができ、中でも例えばフェニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「5 員環若しくは 6 員環の芳香族複素環」としては、例えば
ピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基又はピラ
ジニル基等を挙げることができ、中でも、例えばピリジル基、ピリミジニル基、
15 ピロリル基、ピラゾリル基又はチエニル基が好ましく、特にピリジル基又はピリ
ミジニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 個の直鎖状又は
分岐状のアルキル基をいい、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロ
ピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペン
20 ンチル基、ヘキシル基等が挙げられ、中でも、例えばメチル基、エチル基、プロ
ピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基、ペンチル基が好ましく、特にメ
チル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルケニル基」とは、炭素数 2 ないし 6 個の直鎖状又は
分岐状のアルケニル基をいい、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、
25 イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1, 3-ブタンジエニル
基、2-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、3-ヘキセニル
基、5-ヘキセニル基等が挙げられ、中でも、例えば1-プロペニル基、アリル
基、イソプロペニル基、1-ブテニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキニル基」とは、炭素数 2 ないし 6 個の直鎖状又

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

11

は分岐状のアルキニル基をいい、例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、2-ペンチニル基等が挙げられ、中でも例えば2-プロピニル基、2-ブチニル基が好ましい。

上記式(I)中の「アラルキル基」とは、「アリール基」で置換された上記「低級アルキル基」をいい、炭素数7~15個よりなるアラルキル基が好ましく、例えばベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、 α -メチル(1-ナフチル)メチル基、 α -メチル(2-ナフチル)メチル基、 α -エチル(1-ナフチル)メチル基、 α -エチル(2-ナフチル)メチル基、ジフェニルメチル基等、ジナフチルメチル基等が挙げられ、中でも例えばベンジル基、 α -メチルベンジル基、フェネチル基が好ましい。

上記式(I)中の「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、中でも例えばフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子が好ましく、フッ素原子がさらに好ましい。

上記式(I)中の「低級アルカノイル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルキル基」が置換した基をいい、カルボニル基に炭素数1ないし5個のアルキル基が置換した基が好ましく、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基、ペンタノイル基等が挙げられ、中でも例えばアセチル基、プロピオニル基、ピバロイル基が好ましい。

上記式(I)中の「低級アルコキシ基」とは、酸素原子に「低級アルキル基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、tert-ブトキシ基が好ましく、特にメトキシ基が好ましい。

上記式(I)中の「低級アルコキシカルボニル基」とは、カルボニル基に上記「低級アルコキシ基」が置換した基をいい、具体的には例えばメトキシカルボニ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

12

ル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボ
ニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、s e c -ブトキシ
カルボニル基、t e r t -ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、
ネオペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、イソヘキシル
5 オキシカルボニル基等が挙げられ、中でも例えばメトキシカルボニル基、エトキ
シカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、t e r t -ブトキシカルボ
ニル基が好ましく、特にメトキシカルボニル基又はエトキシカルボニル基が好ま
しい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に上
10 記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルカルバモ
イル基、N-エチルカルバモイル基、N-プロピルカルバモイル基、N-イソ
プロピルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基、N-イソブチルカルバ
モイル基、N-t e r t -ブチルカルバモイル基、N-ペンチルカルバモイル
基、N-ヘキシルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバ
15 モイル基、N-エチルカルバモイル基、N-ブチルカルバモイル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、カルバモイル基に
上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した置換基をいい、例えばN, N-ジ
メチルカルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジプロピ
ルカルバモイル基、N, N-ジイソプロピルカルバモイル基、N, N-ジブチ
20 ルカルバモイル基、N, N-ジイソブチルカルバモイル基、N, N-ジt e r
t -ブチルカルバモイル基、N, N-ジペンチルカルバモイル基、N, N-ジ
ヘキシルカルバモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチ
ル-N-プロピルカルバモイル基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチル
カルバモイル基、N, N-ジエチルカルバモイル基、N, N-ジブチルカル
25 バモイル基、N-エチル-N-メチルカルバモイル基、N-メチル-N-プロ
ピルカルバモイル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、酸素原子に上
記「低級アルキルカルバモイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-メチル
カルバモイルオキシ基、N-エチルカルバモイルオキシ基、N-プロピルカル

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

13

バモイルオキシ基、 N-イソプロピルカルバモイルオキシ基、 N-ブチルカルバモイルオキシ基、 N-イソブチルカルバモイルオキシ基、 N-tert-ブチルカルバモイルオキシ基、 N-ペンチルカルバモイルオキシ基、 N-ヘキシルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルカルバモイルオキシ基、 N-エチルカルバモイルオキシ基、 N-ブチルカルバモイルオキシ基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基」とは、酸素原子に上記「ジ低級アルキルカルバモイル基」が置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジプロピルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジイソプロピルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジイソブチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジtert-ブチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジペンチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジヘキシルカルバモイルオキシ基、 N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、 N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基等が挙げられ、中でも例えばN, N-ジメチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジエチルカルバモイルオキシ基、 N, N-ジブチルカルバモイルオキシ基、 N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ基、 N-メチル-N-プロピルカルバモイルオキシ基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルアミノ基、 N-エチルアミノ基、 N-プロピルアミノ基、 N-イソプロピルアミノ基、 N-ブチルアミノ基、 N-イソブチルアミノ基、 N-tert-ブチルアミノ基、 N-ペンチルアミノ基、 N-ヘキシルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルアミノ基、 N-エチルアミノ基、 N-ブチルアミノ基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ジ低級アルキルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN, N-ジ置換した置換基をいい、例えばN, N-ジメチルアミノ基、 N, N-ジエチルアミノ基、 N, N-ジプロピルアミノ基、 N, N-ジイソプロピルアミノ基、 N, N-ジブチルアミノ基、 N, N-ジイソブチルアミノ基、 N, N-ジtert-ブチルアミノ基、 N, N-ジペンチルアミノ基、 N,

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

14

N-ジヘキシルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N,N-ジブチルアミノ基、N-エチル-N-メチルアミノ基、N-メチル-N-プロピルアミノ基が好ましい。

- 5 上記式(I)中の「トリ低級アルキルアンモニオ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキル基」がN,N,N-三置換した置換基をいい、例えばN,N,N-トリメチルアンモニオ基、N,N,N-トリエチルアンモニオ基、N,N,N-トリプロピルアンモニオ基、N,N,N-トリイソプロピルアンモニオ基、N,N,N-トリブチルアンモニオ基、N,N,N-トリイソブチルアンモニオ基、
- 10 N,N,N-トリtert-ブチルアンモニオ基、N,N,N-トリペンチルアンモニオ基、N,N,N-トリヘキシルアンモニオ基、N-エチル-N,N-ジメチルアンモニオ基、N,N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基等が挙げられ、中でも例えばN,N,N-トリメチルアンモニオ基、N,N,N-トリエチルアンモニオ基、N,N,N-トリブチルアンモニオ基、N-エチル-
- 15 -N,N-ジメチルアンモニオ基、N,N-ジメチル-N-プロピルアンモニオ基が好ましい。

- 上記式(I)中の「低級アルカノイルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルカノイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基、N-ブチリルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-
- 20 アセチルアミノ基、N-プロピオニルアミノ基が好ましい。

上記式(I)中の「アロイルアミノ基」とは、アミノ基にアロイル基が置換した置換基をいい、例えばN-ベンゾイルアミノ基、N-ナフチルカルボニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-ベンゾイルアミノ基が好ましい。

- 上記式(I)中の「低級アルカノイルアミジノ基」とは、アミジノ基に上記「低級アルカノイル基」が置換した置換基をいい、例えばN-アセチルアミジノ基、N-
- 25 -プロピオニルアミジノ基、N-ブチリルアミジノ基等が挙げられ、中でも例えばN-アセチルアミジノ基、N-プロピオニルアミジノ基が好ましい。

上記式(I)中の「低級アルコキシイミノ基」とは、イミノ基に上記「低級アルコキシ基」が置換した置換基をいい、例えばメトキシイミノ基、エトキシイミ

ノ基、プロポキシミノ基等が挙げられ、中でも例えばメトキシミノ基、エトキシミノ基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルチオ基」とは、硫黄原子に上記「低級アルキル基」が置換した置換基をいい、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等が挙げられ、中でも例えばメチルチオ基、エチルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルスルフィニル基」とは、スルフィニル基に上記「低級アルキル」が置換した置換基をいい、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基等が挙げられ、中でも例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルスルホニル基」とは、スルホニル基に上記「低級アルキル」が置換した置換基をいい、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、ブチルスルホニル基等が挙げられ、中でも例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基に上記「低級アルキルスルホニル基」がN-置換した置換基をいい、例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基、N-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられ、中でも例えばN-メチルスルホニルアミノ基、N-エチルスルホニルアミノ基等が好ましい。

上記式 (I) 中の「C₃-C₈シクロアルキル基」とは、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられ、中でも例えばシクロペンチル基、シクロヘキシル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「C₅-C₈シクロアルケニル基」とは、例えばシクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基等が挙げられ、中でも例えばシクロヘキセニル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「N、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6

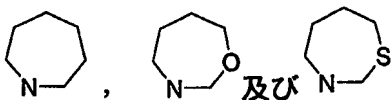
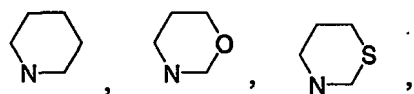
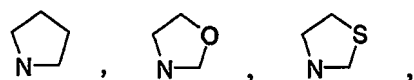
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

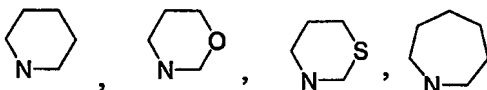
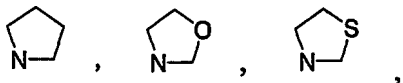
16

- 員環である芳香族又は脂肪族複素環」としては、例えばピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択される基が挙げられ、中でも、例えばピロリジニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基等が好ましく、さらにピロリジニル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基が好ましく、特に
- 10 ピロリジニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基が好ましい。

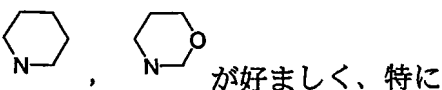
上記式 (I) 中の「5 員環ないし 7 員環の飽和脂肪族複素環基」としては、例えば、



- 15 からなる群より選択される置換基が挙げられ、中でも、例えば



が好ましく、さらに



が好ましく、特に

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

17



が好ましい。

上記式 (I) 中の「ヒドロキシ低級アルキル基」とは、水酸基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばヒドロキシメチル基、ジヒドロキシメチル基、トリヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基、1-ヒドロキシブチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-ヒドロキシペンチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルブチル基、1-ヒドロキシヘキシル基、1-ヒドロキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「シアノ低級アルキル基」とは、シアノ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノエチル基、1-シアノプロピル基、2-シアノプロピル基、3-シアノプロピル基、1-シアノ-2-メチルエチル基、1-シアノブチル基、1-シアノ-2-メチルプロピル基、1-シアノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-シアノペンチル基、1-シアノ-2-メチルブチル基、1-シアノヘキシル基、1-シアノ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばシアノメチル基、1-シアノエチル基、2-シアノシエチル基、1-シアノ-2-メチルエチル基が好ましい。

上記式 (I) 中の「ハロ低級アルキル基」とは、ハロゲン原子が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、プロモメチル基、ヨードメチル基、ジフルオロメチル基、ジクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、2-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、2-クロロエチル基、1-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、1-フルオロ-2-メチルエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基、1-クロロブチル基、1-クロロ-2-メチルプロピル基、1-クロロ-2, 2-ジメチルエチル基、1-クロロペンチル基、1-クロロ-2-メチルブチル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

18

1-クロロヘキシル基、1-クロロ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばクロロメチル基、トリフルオロメチル基、1-フルオロエチル基、1-クロロエチル基、1-クロロ-2-メチルエチル基が好ましい。

- 上記式 (I) 中の「カルボキシ低級アルキル基」とは、カルボキシ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、3-カルボキシプロピル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基、1-カルボキシブチル基、1-カルボキシ-2-メチルプロピル基、1-カルボキシ-2, 2-ジメチルエチル基、1-カルボキシペンチル基、
- 10 1-カルボキシ-2-メチルブチル基、1-カルボキシヘキシル基、1-カルボキシ-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルボキシメチル基、1-カルボキシエチル基、2-カルボキシエチル基、1-カルボキシ-2-メチルエチル基が好ましい。

- 上記式 (I) 中の「カルバモイル低級アルキル基」とは、カルバモイル基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルプロピル基、3-カルバモイルプロピル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基、1-カルバモイルブチル基、1-カルバモイル-2-メチルプロピル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルエチル基、1-
- 20 カルバモイルペンチル基、1-カルバモイル-2-メチルブチル基、1-カルバモイルヘキシル基、1-カルバモイル-2-メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばカルバモイルメチル基、1-カルバモイルエチル基、2-カルバモイルエチル基、1-カルバモイル-2-メチルエチル基が好ましい。

- 上記式 (I) 中の「アミノ低級アルキル基」とは、アミノ基が置換した上記「低級アルキル基」をいい、具体的には例えばアミノメチル基、1-アミノ基、2-アミノエチル基、1-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、3-アミノプロピル基、1-アミノ-2-メチルエチル基、1-アミノブチル基、1-アミノ-2-メチルプロピル基、1-アミノ-2, 2-ジメチルエチル基、1-アミノペンチル基、1-アミノ-2-メチルブチル基、1-アミノヘキシル基、1-ア

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

19

ミノー２－メチルペンチル基等が挙げられ、中でも例えばアミノメチル基、１－アミノエチル基、２－アミノエチル基、１－アミノー２－メチルエチル基が好ましい。

上記式（Ⅰ）中の「低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、「低級アルキル基」に上記「低級アルキルアミノ基」が置換した置換基をいい、例えばＮ－メチルアミノメチル基、Ｎ－メチルアミノエチル基、Ｎ－メチルアミノプロピル基、１－メチル－２－（Ｎ－メチルアミノ）エチル基、Ｎ－エチルアミノメチル基、２，２－ジメチルエチルアミノメチル基等が挙げられ、中でも、例えばＮ－メチルアミノメチル基、Ｎ－メチルアミノエチル基が好ましい。

10 上記式（Ⅰ）中の「ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基」とは、「低級アルキル基」に上記「ジ低級アルキルアミノ基」が置換した置換基をいい、例えばＮ，Ｎ－ジメチルアミノメチル基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチル基、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノプロピル基、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノメチル基、Ｎ，Ｎ－ジエチルアミノエチル基等が挙げられ、中でも、例えばＮ，Ｎ－ジメチルアミノメチル基、
15 Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチルが好ましい。

上記式（Ⅰ）中の「トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基」とは、「低級アルキル基」に上記「トリ低級アルキルアンモニオ基」が置換した置換基をいい、例えばＮ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニオメチル基、Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニオエチル基、Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニオプロピル基、Ｎ，Ｎ，
20 Ｎ－トリエチルアンモニオメチル基、Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリエチルアンモニオエチル基等が挙げられ、中でも、例えばＮ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニオメチル基、
Ｎ，Ｎ，Ｎ－トリメチルアンモニオエチルが好ましい。

Ar₁は、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される５員環若しくは
25 ６員環の芳香族複素環を示し、隣接するピラジノン環の５位及び６位と縮合環を形成する。中でも、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基及びチエニル基からなる群より選択される５員環若しくは６員環の芳香族複素環が好ましく、フェニル基、ピリジル基、又はピリミジニル基がさらに好ましく、フェニル基が特に好ましい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

20

Xは、CO、SO、SO₂又はNCOR（ここで、Rは、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、カルボキシ基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）を示す）を示し、中でも、CO又はSO₂が好ましく、COがさらに好ましい。

Yは、CH又はNを示し、中でも、Nが好ましい。

Zは、CH、C、N、S又はO（ここで、ZがCを示すとき、Zは、R₂と一緒にあって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、Zは、R₂と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、XがCOであって、Y及びZが同時にCHの場合を除く）、好ましくは、N、S、又はOであり、さらに好ましくはN又はSである。

Vは、CH又はNを示し、中でも、CHが好ましい。

W_nは、-(CH₂)_n-（ここで、n=0、1、2、3、又は4であり；そして、n>0のとき、-(CH₂)_n-中の1個若しくは2個の水素原子が同一若しくは異なる低級アルキル基（R_w）で置換されてもよく；また、n>0のとき、R_wは、R₁、Y及びW_nと一緒に、又は、R₂、Z及びW_nと一緒に、或いは、もう1個のR_w及びW_nと一緒に、C₅-C₈シクロアルキル基を形成してもよい）を示し、中でも、n=0のとき、即ち、W_nが単結合を示すときが好ましい。

R₁は、水素原子又は低級アルキル基、低級アルケニル基若しくは低級アルキニル基を示し、中でも、特に低級アルキル基が好ましい。該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

21

ノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群（これは、上記式（I）中の〈置換基群 α 〉と同じであり、以下、 R_1 の説明で〈置換基群 α 〉を用いる）より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい。ここで、低級アルキル基が、ハロゲン原子（特に、フッ素原子が好ましい）で置換されるとき、該ハロゲン原子の数は、好ましくは1個ないし5個、さらに好ましくは3個ないし5個、特に好ましくは3個である。

R_1 は、また、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示し、中でも、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基又はアリール基； 或いは、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基又はアリール基で置換される低級アルキル基が好ましく、特に C_5-C_6 シクロアルキル基又はフェニル基； 或いは、 C_5-C_6 シクロアルキル基又はフェニル基で置換される低級アルキル基が好ましい。該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、〈置換基群 α 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1個若しくは2個以上有していてもよい。

R_1 は、また、ピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群（これは、上記式（I）中の〈置換基群 β 〉と同じであり、以下、 R_1 の説明で〈置換基群 β 〉を用いる）より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、中でも、ピロリジニル基、ピリジル基、ピペリジニル基、又はモルホリニル基； 或いは、ピロリジニル基、ピリジル基、ピペリジニル基、又はモルホリニル基で置換される低級アルキル基がより好ましい。該芳香族若しくは脂肪族複

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

22

素環は、＜置換基群 α ＞より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び＜置換基群 β ＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されていてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有してもよい。

- また、上記 R_1 において、＜置換基群 α ＞は、好ましくは、水酸基、ハロゲン
- 5 原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル
- 10 基、及びスルファモイル基であり、

- さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカ
- 15 ノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。

- 20 また、上記 R_1 において、＜置換基群 β ＞は、好ましくは、ピロリジニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、

- さらに好ましくは、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピペリジ
- 25 ニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、

特に好ましくは、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピペリジニル基、及びモルホリニル基である。

R_2 は、水素原子又は低級アルキル基を示すか；

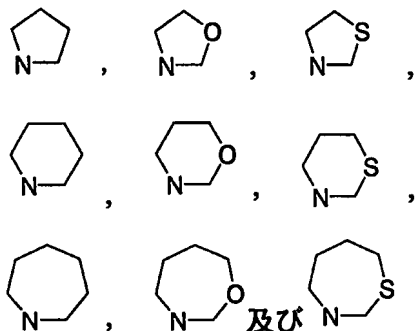
或いは、 $n = 0$ のとき、結合するZ、Y及び R_1 とともに、Y及び／又はZとは

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

23

異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基を形成する

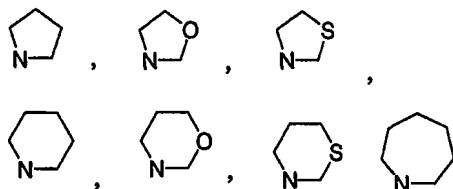
- 5 (但し、ZがCを示すとき、 R_2 は、Zと一緒にあって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、 R_2 は、Zと一緒にあって、それぞれS又はOを形成する)。該低級アルキル基は、水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい。
- 10 上記 R_2 において、該飽和脂肪族複素環基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群（これは、上記式（I）中の<
- 20 置換基群 α >と同じであり、以下 R_2 の説明で<置換基群 α >を用いる）より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選択される置換基（該置換基は、<置換基群 α >より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい）を、1個若しくは2個以上有してもよい。

WO 02/02550

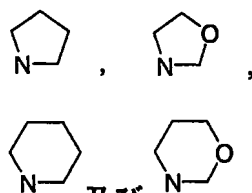
PCT/JP01/05545

24

また、上記 R_2 において、該飽和脂肪族複素環基は、



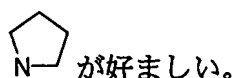
からなる群より選択される 5 員環ないし 7 員環の飽和脂肪族複素環基が好ましく、さらに



5

及び

からなる群より選択される 5 員環ないし 6 員環の飽和脂肪族複素環基が好ましく、特に



が好ましい。

- ここで、 R_2 は、好ましくは、Z と一緒になって N、S、又は O を示すか、又は、Z と一緒になって CO を形成するか、或いは、水素原子であり、さらに好ましくは、Z と一緒になって N 又は S である。

- 上記 R_2 において、＜置換基群 α ＞は、好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基、及びスルファモイル基であり、

- さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

25

ノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。

- R_3 及び R_4 は、同一又は異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、水酸基若しくはアミノ基、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基を示す。該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基、低級アルコキシミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基からなる群（これは、上記式（I）中の＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞と同じであり、以下 R_3 及び R_4 の説明において、＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞を用いる）より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい。

- ここで、 R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基若しくはアミノ基又は低級アルキル基が好ましく、特に水素原子が好ましい。

また、上記 R_3 及び R_4 において、＜置換基群 α ＞は、好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルカノ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

26

イル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基であり、

特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。

10 さらに、上記 R_3 及び R_4 において、＜置換基群 γ ＞は、好ましくはヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である。

R_5 及び R_6 は、同一又は異なってもよく、水素原子；

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アル

15 キル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、

20 トリ低級アルキルアンモニオ基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、トリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ低級アルキル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基、及び低級アルコキシミノ基からなる群（これは、上記式（I）中

25 の＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞と同じであり、以下 R_5 及び R_6 の説明において、＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞を用いる）から選択される置換基；

式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ （ここで、 Y_1 、 W 、 Y_2 、及び R_p は、後述する）；

或いは、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

27

又はピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群（これは、上記式（1）中の〈置換基群 β 〉と同じであり、以下 R_5 及び R_6 の説明において、〈置換基群 β 〉を用いる）より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環を示す。

ここで、上記 R_5 及び R_6 において、該脂肪族若しくは芳香族環状置換基、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい。

上記式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ において、 R_p は、水素原子を示すか；
或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基を示すか；
或いは、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群（これは、上記式（I）中の〈置換基群 δ 〉と同じであり、以下 R_5 及び R_6 の説明において、〈置換基群 δ 〉を用いる）より選択される芳香族複素環基
又はイミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群（これは、上記式（I）中の〈置換基群 ε 〉と同じであり、以下 R_5 及び R_6 の説明において、〈置換基群 ε 〉

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

28

を用いる)より選択される脂肪族複素環基を示す。

- ここで、上記 R_p において、該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は該アリール基は、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、
- 5 低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、
- 10 アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群(これは、上記式(I)中の<置換基群 α >と同じであり、以下 R_p の説明において、<置換基群 α >を用いる)より選択される同一若しくは異なる置
- 15 換基を1個若しくは2個以上有していてもよい。

- また、上記 R_p において、<置換基群 δ >は、好ましくは、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基(以下<置換基群 δ_1 >という)であり、
- 20

- さらに好ましくは、イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基(以下、<置換基群 δ_2 >という)である。
- 25

また、上記 R_p において、<置換基群 ε >は、好ましくは、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及

びテトラヒドロイソキノリニル基（以下、＜置換基群 ε_1 ＞という）であり、

さらに好ましくは、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基（以下、＜置換基群 ε_2 ＞という）である。

5 ここで、 R_p の好適な場合を述べる。即ち、

R_p は、好ましくは、水素原子；

又は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基；

或いは、＜置換基群 δ_1 ＞から選択される芳香族複素環基又は＜置換基群 ε_1 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、

10 さらに好ましくは、水素原子；

又は低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基；

或いは、＜置換基群 δ_2 ＞から選択される芳香族複素環基又は＜置換基群 ε_2 ＞から選択される脂肪族複素環基であり、

特に好ましくは、低級アルキル基又はフェニル基である。

15 また、上記式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ において、 W は、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、 NR_q 、 SO_2NR_q 、 $N(R_q)SO_2N$
 R_r 、 $N(R_q)SO_2$ 、 $CH(OR_q)$ 、 $CONR_q$ 、 $N(R_q)CO$ 、 $N(R_q)$
 $CONR_r$ 、 $N(R_q)COO$ 、 $N(R_q)CSO$ 、 $N(R_q)COS$ 、 $C(R_q)$
 $=CR_r$ 、 $C\equiv C$ 、 CO 、 CS 、 $OC(O)$ 、 $OC(O)NR_q$ 、 $OC(S)NR$
20 q 、 $SC(O)$ 、 $SC(O)NR_q$ 又は $C(O)O$ {ここで、 R_q 及び R_r は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す}を示し、

中でも、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、 NR_{qa} 、 SO_2NR_{qa} 、 $N(R_{qa})SO_2$ 、 $CH(OR_{qa})$ 、 $CONR_{qa}$ 、 $N(R_{qa})CO$ 又は CO （ここで、 R_{qa} は、水素原子又は低級アルキル基を示す）が好ましく、

25 さらに単結合、酸素原子、又はスルホニル基が好ましく、特に単結合又は酸素原子が好ましい。

また、上記式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ において、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なっているとしてもよく、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す。中でも、単結合又はメチレン基が好ましい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

30

次に、 R_5 及び R_6 の好適な例を述べる。即ち、

R_5 及び R_6 は、同一又は異なって、水素原子；

水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、及びジ低級アルキルアミノ基からなる群から選択される置換基；

式： $Y_1-W-Y_2-R_p$

(ここで、

R_p は、低級アルキル基又は置換基を有してもよいフェニル基であり、

10 W は、単結合、酸素原子又はスルホニル基であり、

Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基である)；

或いは、＜置換基群 β ＞より選択される N を少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である脂肪族複素環が好ましく、

特に、水素原子；

15 水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基からなる群から選択される置換基；

式： $Y_1-W-Y_2-R_p$

(ここで、

20 R_p は、低級アルキル基又は置換基を有してもよいフェニル基であり、

W は、単結合又は酸素原子であり、

Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又はメチレン基である)；

或いは、ピロリジニル基、ピペリジニル基及びピペラジニルから選択される脂肪族複素環が好ましい。

25 また、上記 R_5 及び R_6 において、＜置換基群 α ＞は、好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイル

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

31

アミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

- さらに好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、
- 5 カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

- 特に好ましくは、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオキシ基である。
- 10

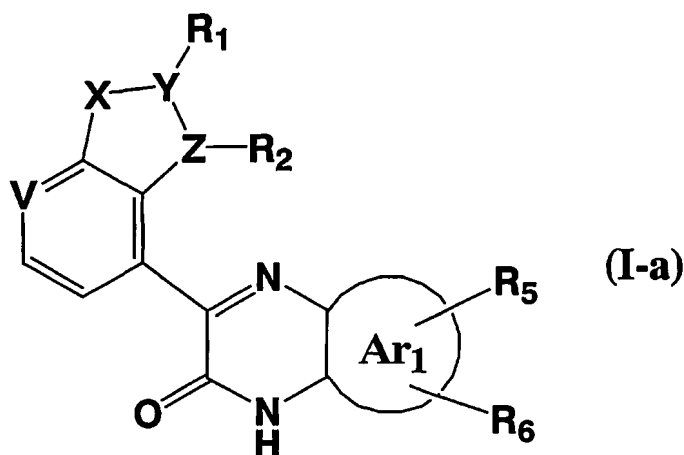
また、上記R₅及びR₆において、＜置換基群β＞は、好ましくは、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、及びモルホリニル基であり、

- 15 さらに好ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基、及びピペラジニル基である。

さらに、上記R₅及びR₆において、＜置換基群γ＞は、好ましくは、ヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である。

- 次に、本発明に係る一般式（I）の化合物（この医薬上許容される塩若しくは
- 20 エステルを含む）のうち、好適な化合物としては、

（1）該ピラジノン誘導体が、式（I-a）：



WO 02/02550

PCT/JP01/05545

32

(式中、 Ar_1 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 R_1 、 R_2 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される、上記式(I)の化合物、

- (2) <置換基群 α >が、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、
5 低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニル
オキシ基であり、

<置換基群 β >が、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピペリジ
ニル基、ピペラジニル基、及びモルホリニル基であり、かつ、

- <置換基群 γ >が、ヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である、
10 上記(1)の化合物、

(3) Ar_1 が、フェニル基、ピリジニル基、又はピリミジニル基であり、

R_5 及び R_6 が、同一又は異なって、水素原子；

<置換基群 α >及び<置換基群 γ >から選択される置換基；

- 式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ (ここで、 R_p は、低級アルキル基又はフェニル基 {該フ
15 ェニル基は、<置換基群 α >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若
しくは2個以上有してもよい} であり、 W は、単結合、酸素原子、又はスルホニ
ル基であり、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基で
ある)；

- 又は、<置換基群 β >より選択される N を少なくとも1個含む5員環若しくは6
20 員環の脂肪族複素環 (該脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_5-C_6 シクロアル
キル基若しくはフェニル基で置換される低級アルキル基； 又は C_5-C_6 シクロ
アルキル基を有していてもよい) である、上記(2)の化合物、

(4) X が、 CO であり、かつ、 Y が、 N である、上記(3)の化合物、

- (5) R_1 が、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、<置換基群 α >より選択
25 される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい) で
あるか；

或いは、 C_5-C_6 シクロアルキル基、 C_5-C_6 シクロアルケニル基及びフェニル
基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基 (該脂肪族若しくは
芳香族環状置換基は、<置換基群 α >より選択される置換基、並びに/又は、<

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

33

- 置換基群 α により選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか；或いは、<置換基群 β >により選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは
- 5 脂肪族複素環 (該芳香族若しくは脂肪族複素環は、<置換基群 α >により選択される置換基、並びに／又は、フェニル基及び<置換基群 β >により選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基である、上記(4)の化合物、
- 10 (6) Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、CHである、上記(5)の化合物、
- (7) Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、Nである、上記(5)の化合物、
- (8) Zが、CHであり、Vが、CHであり、かつ、 R_2 が、水素原子である、
- 15 上記(5)の化合物、
- (9) Zが、 R_2 と一緒に形成し、かつ、Vが、CHである、上記(5)の化合物、
- (10) Ar_1 が、フェニル基又はピリジル基であり；
- Xが、COであり； Yが、Nであり； Zが、N又はSであり； Vが、
- 20 CHであり；
- R_1 が、低級アルキル基 (該低級アルキル基は、<置換基群 α >により選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい) であるか；
- 或いは、 C_5-C_6 シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪
- 25 族若しくは芳香族環状置換基 (該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、<置換基群 α >により選択される置換基、並びに／又は、<置換基群 α >により選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか；

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

34

或いは、＜置換基群 β ＞より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、＜置換基群 α ＞より選択される置換基、並びに／又は、フェニル基及び＜置換基群 β ＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、
5 1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基であり；かつ、

R_5 及び R_6 が、同一又は異なって、水素原子；

＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞から選択される置換基；

式： $Y_1-W-Y_2-R_p$

10 （ここで、

R_p は、低級アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、＜置換基群 α ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）であり、

Wは、単結合又は酸素原子であり、

15 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基である）；
又は＜置換基群 β ＞より選択されるNを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環（該脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_5-C_6 シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換された低級アルキル基； 又は C_5-C_6 シクロアルキル基を有していてもよい）である、上記（1）の化合物、

20 （11）＜置換基群 α ＞が、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルア
25 ミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

＜置換基群 β ＞が、ピロリル基、ピロリジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

35

ニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、かつ、

<置換基群 γ >が、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基である、上記(10)の

5 化合物、

(12) 該ピラジノン誘導体が、

9-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1, 2, 3,

9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン、

9-(3-オキソ-6, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イ

10 ル)-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン、

3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-7-メチルキノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイ
15 ソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オ

20 ン、

7-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-2(1H)-オン、

3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイ
25 ソチアゾール-7-イル)ピリド[2, 3-b]ピラジン-2(1H)-オン、

5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2(1H)-オン、

5-ヒドロキシ-3-[2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-3-オキソ-

WO 02/02550

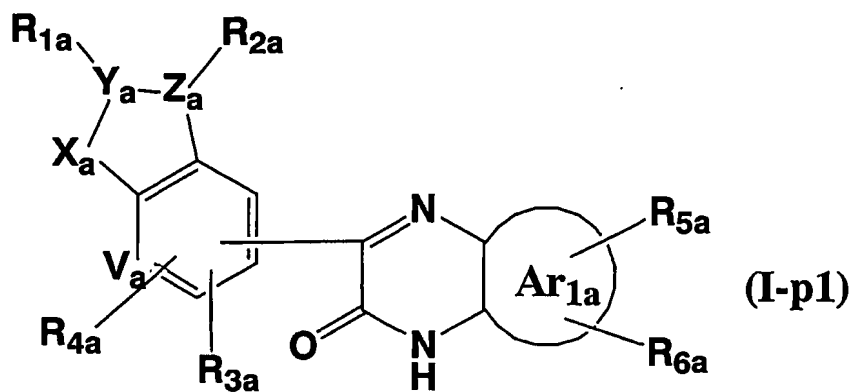
PCT/JP01/05545

36

- 2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、
- 3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド [3, 4-b] ピラジン-3- (4H) -オン、
- 5 3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-3- (4H) -オン、
- 7- (ピロリジン-3-イル) -3- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、
- 10 3- [3-オキソ-2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1- (ヒドロキシメチル) エチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、
- 3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロイソチアゾロ [4, 5-b] ピリジン-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、又は
- 15 3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-7-イル) -5-ヒドロキシキノキサリン-2 (1H) -オンである、上記 (1) の化合物、等が挙げられる。

一般式 (I) の化合物の中で、

好適な化合物の一例は、一般式 (I-p1) :



20

[式中、Ar_{1a}は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピロリル基、ピラゾリル基及びチエニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、X_aは、CO又はSO₂を

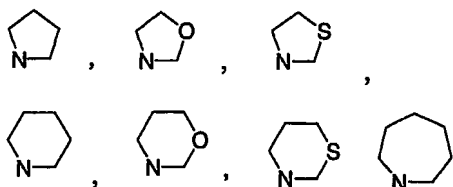
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

37

- 示し、 Y_a は、Nを示し、 Z_a は、CH、N、S又はO（但し、 Z_a がCHでないとき、 Z_a は R_{2a} と一緒にあってN、S又はOを形成する）を示し、 V_a は、CH又はNを示し、 R_{1a} は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ
- 5 低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい低級アルキル基又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ
- 10 シ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい低級アルキル基を1～3個有してもよい、 C_3-C_8 シクロアルキル基及びアリ
- 15 ール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基若しくは該環状置換基で置換される低級アルキル基或いはピロリジニル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である脂肪族複素環若しくは該
- 20 複素環で置換される低級アルキル基を示し、 R_{2a} は、水素原子、又は水酸基、シアノ基及び低級アルコシキ基からなる群より選択される置換基1～2個を有してもよい低級アルキル基若しくは結合する Z_a 、 Y_a 及び R_{1a} とともに、 Y_a 及び／若しくは Z_a とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよく、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ
- 25 基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい、低級アルキル基、

アリール基及びアラルキル基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基を形成し、

- 5 R_{3a} 及び R_{4a} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基若しくはアミノ基又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基を1～2個有
- 10 してもよい低級アルキル基を示し、 R_{5a} 及び R_{6a} は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は式： $Y_{1a}-W_a-Y_{2a}-R_{pa}$ {ここで、 R_{pa} は、水素原子又は水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、
- 15 低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～4個有してもよい、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基或いはイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、イソチアゾリル基、
- 20 オキサゾリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基又はピペラジニル基、ピペリジニル基、
- 25 ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基を示し、 W_a は、単結

WO 02/02550

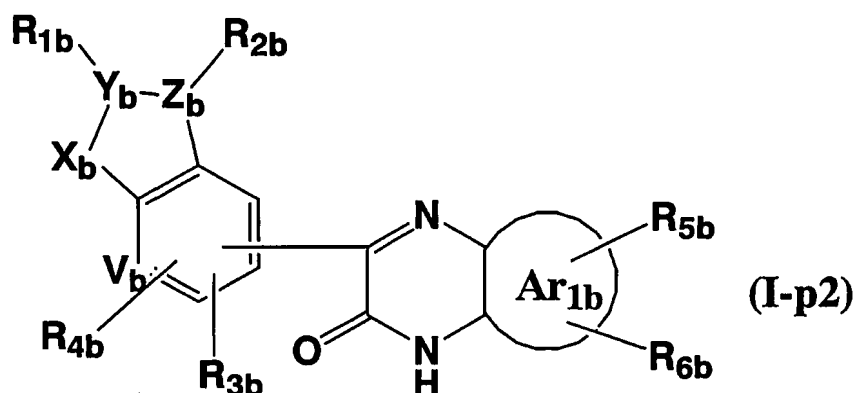
PCT/JP01/05545

39

合、酸素原子、硫黄原子、スルホニル基、 NR_{qa} 、 $\text{SO}_2\text{NR}_{\text{qa}}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{qa}})\text{SO}_2$ 、 $\text{CH}(\text{OR}_{\text{qa}})$ 、 CONR_{qa} 、 $\text{N}(\text{R}_{\text{qa}})\text{CO}$ 又は CO （ここにおいて、 R_{qa} は、水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 $\text{Y}_{1\text{a}}$ 及び $\text{Y}_{2\text{a}}$ は、それぞれ Y_1 及び Y_2 と同義である}を示す（但し、 X_{a} が CO であって、 Y_{a} 及び Z_{a} が

5 同時に CH の場合を除く）]で表される化合物である。

上記式(I-p1)の化合物よりもさらに好適な化合物は、一般式(I-p2)：



[式中、 $\text{Ar}_{1\text{b}}$ は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環するアリール基を示し、 X_{b} は、 CO 又は SO_2 を示し、 Y_{b} は、 N を示し、 Z_{b} は、 CH 、 N 、 S

10 又は O （但し、 Z_{b} が CH でないとき、 Z_{b} は $\text{R}_{2\text{b}}$ と一緒にあって、 N 、 S 又は O を形成する）を示し、 V_{b} は、 CH を示し、 $\text{R}_{1\text{b}}$ は、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ

15 基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～3個有してもよい低級アルキル基又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシ基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及

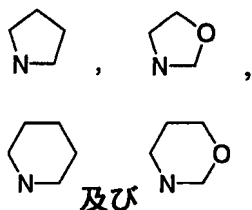
20 び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい低級アルキル基を1～3個有してもよい C_3 － C_8 シクロアルキル基若しくは該 C_3 － C_8 シクロアルキル基で置換される低級アルキル基或いはピロリジニル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

40

- ラジニル基及びモルホリニル基からなる群より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である脂肪族複素環若しくは該複素環で置換される低級アルキル基を示し、 R_{2b} は、水素原子、又は水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される置換基1～2個を有してもよい低級アルキル基若しくは結合する Z_b 、 Y_b 及び R_{1b} とともに、 Y_b 及び/若しくは Z_b とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも1種を包含してもよく、水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基並びに該置換基で適宜置換されていてもよい低級アルキル基を1～3個有してもよい、



- からなる群より選択される5員環ないし6員環の飽和脂肪族複素環基を形成し、
- 15 R_{3b} 及び R_{4b} は、同一又は異なって、水素原子若しくはハロゲン原子又は水酸基、ハロゲン原子、カルボキシル基、カルバモイル基、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基及び低級アルキルスルホニル基からなる群より選択される置換基を1～2個有してもよい低級アルキル基を示し、 R_{6b} 及び
- 20 R_{6b} は、同一又は異なって、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基又は式： $Y_{1b}-W_b-Y_{2b}-R_{pb}$ {ここで、 R_{pb} は、水素原子又は水酸基、ハロゲン原子、カルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルキルカルバモイル基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロ
- 25 イルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基からなる群より選択される置換基を1～4個有してもよい、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

41

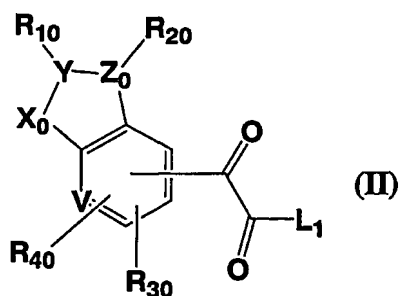
- 低級アルキル基、シクロ低級アルキル基若しくはアリール基或いはイミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インドリル基、ピリジル基、ピラジル基、ピラゾリル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ベンゾイミダゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基又は
- 5 基及びメチレンジオキシフェニル基からなる群より選択される芳香族複素環基又はピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基からなる群より選択される脂肪族複素環基を示し、 W_b は、単結合、酸素原子、スルホニル基、 NR_{qb} 、 SO_2NR_{qb} 、 $N(R_{qb})SO_2$ 、 $CH(OR_{qb})$ 、 $CONR_{qb}$ 、 $N(R_{qb})CO$
- 10 又は CO （ここにおいて、 R_{qb} は、水素原子又は低級アルキル基を示す）を示し、 Y_{1b} 及び Y_{2b} は、それぞれ Y_1 及び Y_2 と同義である}を示す（但し、 X_b が CO であって、 Y_b 及び Z_b が同時に CH の場合を除く）]で表される化合物である。

次に、本発明に係る一般式（I）の化合物の製造方法について説明する。

- 一般式（I）の化合物は、以下の製造法A、製造法B又は製造法Cにより製造することができる。
- 15

製造法A

一般式（II）：



〔式中、

- 20 X_0 は、 CO 、 SO 、 SO_2 又は $NCOR_0$ （ここで、 R_0 は、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基〔該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

42

を示す)を示し、

Yは、CH又はNを示し、

Z₀は、CH、C、N、S又はO（ここで、Z₀がCを示すとき、Z₀は、R₂₀と一緒にあって、COを形成し； また、Z₀がS又はOを示すとき、Z₀は、

- 5 R₂₀と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する)を示し（但し、X₀がCOであって、Y及びZ₀が同時にCHの場合を除く）、

Vは、CH又はNを示し、

L₁は脱離基（例えば、メトキシ基、エトキシ基などの低級アルコキシ基など）を示し、

- 10 R₁₀は、水素原子を示すか；

或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、＜置換基群α₀＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）を示すか；

- 15 或いは、C₃－C₈シクロアルキル基、C₅－C₈シクロアルケニル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、＜置換基群α₀＞より選択される置換基、並びに／又は、＜置換基群α₀＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

或いは、＜置換基群β＞より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、＜置換基群α＞より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び＜置換基群β＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、

R₂₀は、水素原子又は低級アルキル基（該低級アルキル基は、保護されていて

WO 02/02550

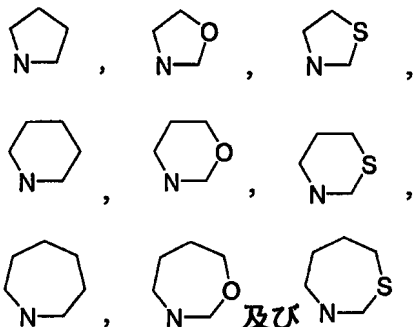
PCT/JP01/05545

43

もよい水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい)を示すか;

或いは、 $n=0$ のとき、結合する Z_0 、 Y 及び R_{10} とともに、 Y 及び/又は Z_0 とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なく

5 とも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基(該飽和脂肪族複素環基は、<置換基群 α_0 >より選択される置換基、並びに/又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、及びアラルキル基からなる群より
 10 選択される置換基{該置換基は、<置換基群 α_0 >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい}を、1個若しくは2個以上を有していてもよい)を形成し(但し、 Z_0 がCを示すとき、 Z_0 は、 R_{20} と一緒に、COを形成し; また、 Z_0 がS又はOを示すとき、 Z_0 は、 R_{20} と一緒に、それぞれS又はOを形成する)、

15 R_{30} 及び R_{40} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよい水酸基、若しくは保護されてもよいアミノ酸、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基(該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい)を示し、

20 ここで、<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >は、下記の通りであり、<置換基群 β >は、上記式(I)と同義である。

<置換基群 α_0 >

保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

44

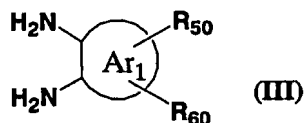
低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基

10 <置換基群 γ_0 >

保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基

15] で表される化合物と、

一般式 (I I I) :



[式中、

20 Ar_1 は、隣接するピラジノン環の 5 位及び 6 位と縮環する、アリール基又はピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラジニル基からなる群より選択される 5 員環若しくは 6 員環の芳香族複素環を示し、

R_{50} 及び R_{60} は、同一又は異なって、水素原子；

<置換基群 α_0 > 及び <置換基群 γ_0 > より選択される置換基；

25 式： $Y_1-W-Y_2-R_{p0}$

(ここで、

R_{p0} は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

45

ル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基〔該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は該アリール基は、〈置換基群 α_0 〉より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示すか；或いは、〈置換基群 δ 〉より選択される芳香族複素環基又は〈置換基群 ε 〉より選択される脂肪族複素環基を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N R_{q0} 、 SO_2NR_{q0} 、N (R_{q0}) SO_2NR_{r0} 、N (R_{q0}) SO_2 、CH (OR_{q0})、CONR $_{q0}$ 、N (R_{q0}) CO、N (R_{q0}) CONR $_{r0}$ 、N (R_{q0}) COO、
10 N (R_{q0}) CSO、N (R_{q0}) COS、C (R_{q0}) =CR $_{r0}$ 、C≡C、CO、CS、OC (O)、OC (O) NR $_{q0}$ 、OC (S) NR $_{q0}$ 、SC (O)、SC (O) NR $_{q0}$ 又はC (O) O {ここで、 R_{q0} 及び R_{r0} は、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す} 示し、

Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状もしくは分枝状の低級アルキレン基を示す) ；

或いは、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい） 、

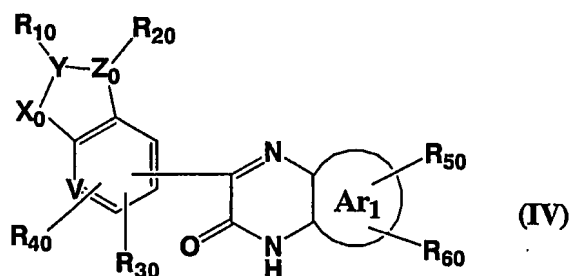
又は〈置換基群 β 〉より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい）を示し、

ここで、〈置換基群 α_0 〉、〈置換基群 β 〉、〈置換基群 γ_0 〉、〈置換基群 δ 〉及び〈置換基群 ε 〉は、前記の意味を有する〕で表される化合物とを反応させ、一般式 (I V) ；

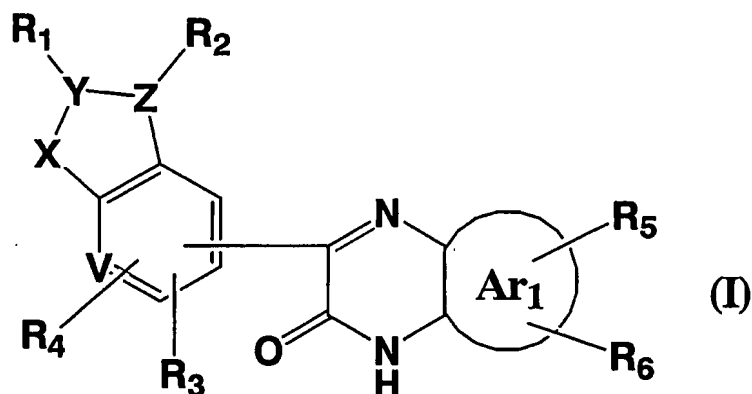
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

46



- (式中、 Ar_1 、 X_0 、 Y 、 Z_0 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び R_{60} 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、適宜、上記式 (I
- 5 V) の化合物中の保護基を除去することにより、一般式 (I) :



- [式中、 Ar_1 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び R_6 並びに、<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >、及び<置換基群 ε >は、上記式 (I) と同義である] で表される化合物を製造することが
- 10 できる。

- 上記式 (I I) の化合物と上記式 (I I I) の化合物との反応は、上記式 (I I) の化合物 1 モルに対して、上記式 (I I I) の化合物を 1 ~ 2 モル、好ましくは 1 ~ 1.2 モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、
- 15 例えばエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、又はこれらの混合溶媒中で、好ましくは、ジオキサン、トルエン、又はエタノール中で、さらに好ましくは、トルエン又はエタノール中で、行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20 ~ 120℃、さ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

47

らに好ましくは120℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは12～16時間、さらに好ましくは15時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

なお、上記式(I I)の化合物及び上記式(I I I)の化合物において、例えば

5 ば水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基又は当該官能基を含む置換基(例えばヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等)が存在する場合、当該水酸基、アミノ基、カルボキシル基、ヒドロキシ低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基等の置換基を、適宜、水酸基の保護基、アミノ基の保護基、カルボキシル基の保護基で保護

10 した後に反応を行うことが好ましい。反応終了後に得られた上記式(I V)の化合物中の当該保護基を適宜除去することにより、上記式(I)の化合物を製造することができる。

水酸基の保護基としては、例えばtert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えば2-

15 (トリメチルシリル)エトキシメチル基等の低級アルキルシリル低級アルコキシ基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にtert-ブチルジメチルシリル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基、アセチル基等が好まし

20 い。

アミノ基の保護基としては、例えばベンジル基、p-ニトロベンジル基、p-メトキシベンジル基、3,4-ジメトキシベンジル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基；例えばエトキシカルボニル基、tert-

25 ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えば2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基等の低級アルキルシリル低級アルコキシメチル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基等が挙げられ、特にp-ニトロベンジル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、3,4-ジメトキシベンジル基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基等が好ましい。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

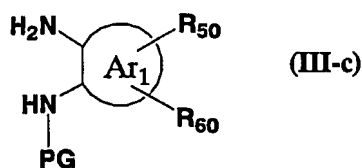
48

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、ベンジル基等が好ましい。

- 保護基の除去はその種類及び化合物の安定性により異なるが、文献記載の方法
- 5 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981) 年参照] 又はそれに準ずる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、水素化金属錯体等を用いる化学的還元、パラジウム炭素触媒
- 10 やラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行うことができる。

- なお、上記式 (I I) の化合物と上記式 (I I I) の化合物との反応において、 Ar_1 上の置換基 R_{50} 及び R_{60} の置換位置により、位置異性体混合物として上記式 (I V) の化合物が生成する場合は、定法に従って異性体を分離後、必要に応じ脱保護を行うことにより、所望の (立体) 構造を有する上記式 (I) の化合物
- 15 を得ることができる。或いは、得られた異性体混合物を脱保護後、定法に従って異性体を分離して、所望の (立体) 構造を有する一般式 (I) の化合物を得ることができる。

- 上記式 (I I) の化合物から上記式 (I V) の化合物を、単一化合物として位置選択的に製造するためには、上記式 (I I I) の化合物の代わりに、1, 2-ジアミノ基の一方を保護した所望の (立体) 構造を取ることができる一般式 (I I I - c) :
- 20



- (式中、PGは、アミノ基の保護基を示し、 Ar_1 、 R_{50} 及び R_{60} 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する) で表される化合物を用いることが好ましい。
- 25

以下、上記式 (I I I - c) の化合物において Ar_1 がアリール基 (具体的にはフェニル基) である場合を代表例として、上記式 (I) の化合物の位置選択的

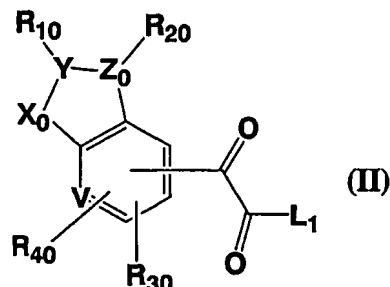
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

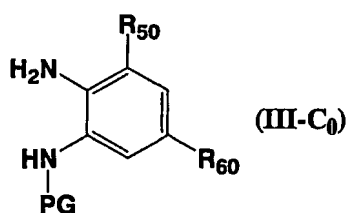
49

な製造法について、説明する。

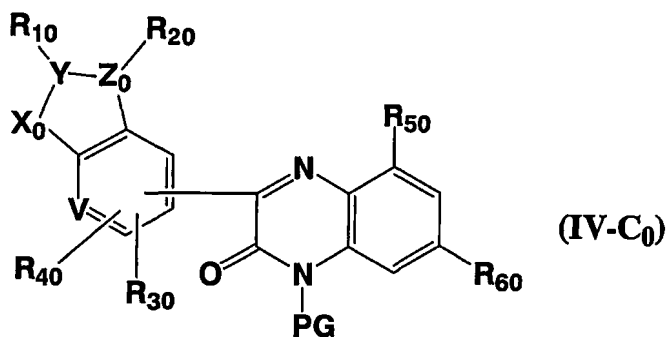
即ち、一般式 (I I) :



(式中、 X_0 、 Y 、 Z_0 、 V 、 L_1 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 及び R_{40} 、並びに<置換基
5 群 α_0 >、<置換基群 β >、及び<置換基群 γ_0 >は、前記の意味を有する)で表
される化合物と一般式 (I I I - c_0) :



(式中、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置
換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で
10 表される化合物とを反応させ、一般式 (I V - c_0) :

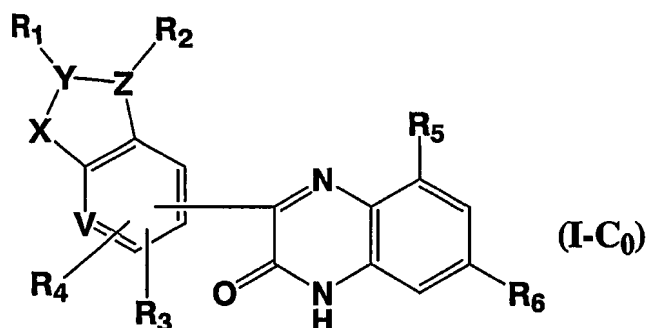


(式中、 X_0 、 Y 、 Z_0 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、
並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及
び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を位置選択的に得
15 て、適宜、上記式 (I V - C_0) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I - c_0) :

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

50



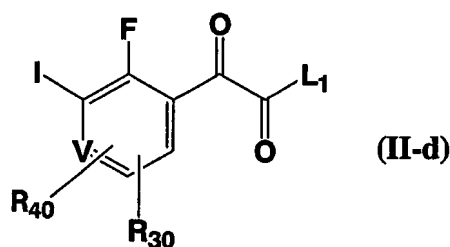
(式中、X、Y、Z、V、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

5

製造法B

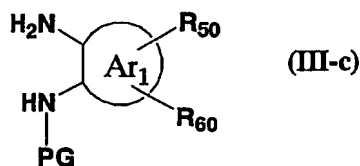
本製造法は、母核であるピラジノン環を形成した後に、種々の官能基を適宜導入して目的化合物を製造する方法である。

一般式 (I I - d) :



10

(式中、V、R₃₀、R₄₀及びL₁、並びに<置換基群α₀>及び<置換基群γ₀>は、前記の意味を有する)で表される化合物と、一般式 (I I I - c) :



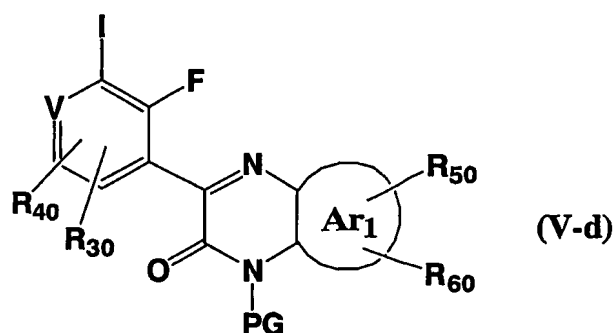
(式中、Ar₁、R₅₀、R₆₀及びPG、並びに<置換基群α₀>、<置換基群β>、<置換基群γ₀>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物とを反応させ、一般式 (V - d) :

15

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

51



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

- 5 ここで、上記式 (I I - d) の化合物と上記式 (I I I - c) の化合物との反応は、上記式 (I I - d) の化合物 1 モルに対して、上記式 (I I I - c) の化合物を 1 ~ 2 モル、好ましくは 1 ~ 1.2 モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えばエタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、又はこれらの混合溶媒中で、好ましくは、ジオキサン、トルエン、
- 10 エタノール中で、さらに好ましくは、トルエン、エタノール中で、行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 20 ~ 120℃、さらに好ましくは 120℃である。また、反応は、通常、1 ~ 24 時間、好ましくは 12 ~ 16 時間、さらに好ましくは 15 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

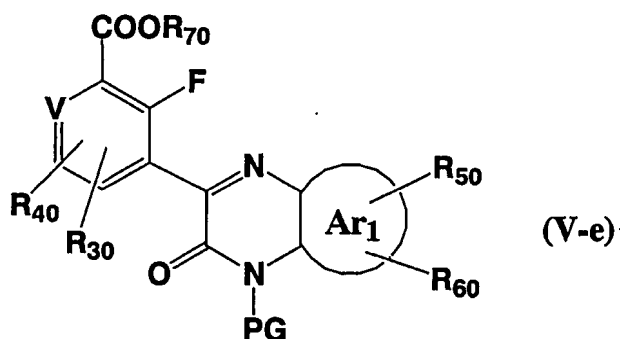
次に、こうして得られた上記式 (V - d) の化合物を、パラジウム触媒下、ジメチルホルムアミド-アルコール混合溶媒中、一酸化炭素と反応させ、アルコシ

20 キカルボニル化を行い、一般式 (V - e) :

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

52



(式中、 R_{70} は、低級アルキル基を示し、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(V-d)の化合物のアルコキシカルボニル化反応は、パラジウム触媒下、通常、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等のアミド類に、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類を加えた混合溶媒中で、好ましくは、ジメチルホルムアミド-メタノール中で行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、0℃から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは40～120℃、さらに好ましくは60℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは5～12時間、さらに好ましくは、10時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

以下、一般式(I)の化合物のピラジノン骨格に結合するベンゾ及びピリド縮合複素環基について、代表例毎に、具体的な製造ルートを説明する。

製造法B-1

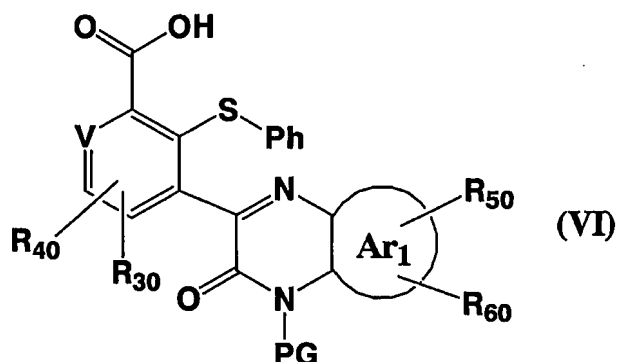
上記式(V-e)の化合物を用いれば、一般式(I)において $X=CO$ 、 $Y=N$ 、 $Z=S$ の場合には、以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式(V-e)の化合物とベンジルチオールとを反応させて、スルフィド誘導体を得て、次に、このスルフィド誘導体中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(VI)：

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

53

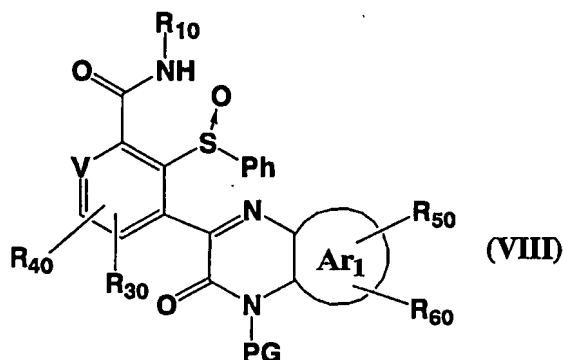


(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

5 次に、上記式(VI)の化合物と一般式(VII)：



(式中、 R_{10} は、前記の意味を有する)で表されるアミン類との縮合後、得られた化合物を酸化反応に付して、一般式(VIII)：



10 (式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(V-e)の化合物とベンジルチオールとの反応は、上記式(V-e)の化合物1モルに対して、塩基の存在下、チオール及び塩基を各々1~2
 15 モル、好ましくは1~1.2モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、例えばジメチルホルムアミド等のアミド類又はこれらの混合溶媒

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

54

中で、好ましくは、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド中で行うことができる。上記塩基としては、 t -ブトキシカリウム、リチウムヘキサメチレンジシラジド等が用いられる。

- この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、 0°C から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ である。また、反応は、通常、 $1\sim 24$ 時間、好ましくは $2\sim 10$ 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

- また、上記式(VI)のカルボン酸誘導体と上記式(VII)のアミン類との縮合反応は、上記式(VI)の化合物1モルに対して、上記式(VII)の化合物及び縮合剤を各々 $1\sim 2$ モル、好ましくは $1\sim 1.2$ モル用いて行われる。反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、例えばジメチルホルムアミド等のアミド類、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒又はこれらの混合溶媒中で、好ましくは、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、クロロホルム中で行うことができる。上記縮合剤としては、
- 15 DCC, EDCI, DMC, DPPA等が用いられる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、 0°C から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $0\sim 40^{\circ}\text{C}$ 、さらに好ましくは室温である。また、反応は、通常、 $1\sim 24$ 時間、好ましくは $1\sim 12$ 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

- 20 また、上記式(VI)の化合物と上記式(VII)の化合物との縮合反応に続く、得られた化合物中のスルフィドの酸化反応は、該スルフィド1モルに対して、過氧化物、例えばmCPBAなどの酸化剤を $1\sim 2$ モル、好ましくは $1\sim 1.2$ モル用いて行われる。反応は、通常、例えばジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒中で行うことができる。

- 25 この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、 0°C から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim$ 室温である。また、反応は、通常、 $1\sim 24$ 時間、好ましくは $2\sim 12$ 時間完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

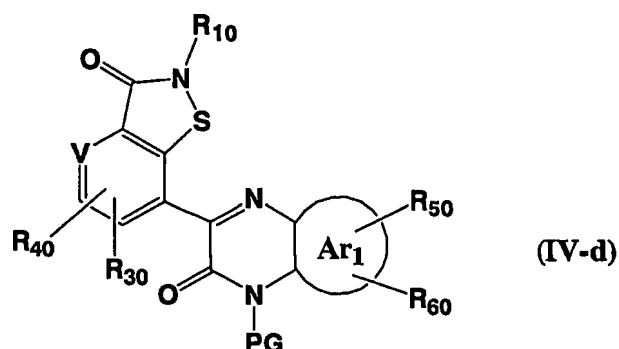
次に、上記式(VIII)の化合物を酸性条件で分子内環化反応に付して、一

WO 02/02550

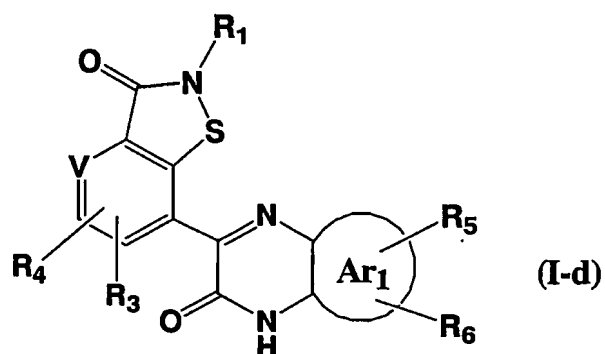
PCT/JP01/05545

55

般式 (IV-d) :



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式 (IV-d) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I-d) :



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、かつ、 $Z=S$ である一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式 (VII) の化合物の分子内環化反応は、クロロホルム等のハロゲン系溶媒中、無水トリクロロ酢酸 1~2 モル、好ましくは 1. 2 モルを作用させて行うことができる。反応時間は、5 分から 2 時間、好ましくは 30 分である。反応温度は、 $-78^{\circ}C$ ~室温で行うことができる。

製造法 B-2 a

また、上記式 (V-e) の化合物を用いれば、一般式 (I) において $X=CO$ 、

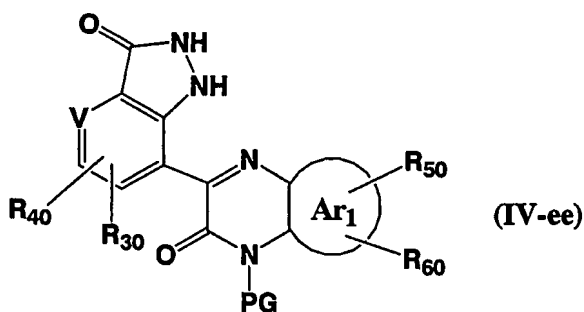
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

56

Y=N、Z=Nの場合には以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式 (V-e) の化合物にヒドラジンを作用させ安息香酸エステルとの反応によりベンゾヒドラジドとし、単離することなくそれに続く分子内環化反応をワンポット (one-pot) で行い、一般式 (IV-ee) :

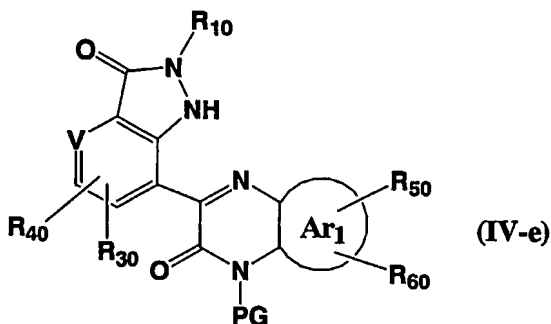


(式中、Ar₁、V、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀及びPG、並びに<置換基群α₀>、<置換基群β>、<置換基群γ₀>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

次に、上記式 (IV-ee) の化合物と一般式 (IX) :



(式中、R₁₀は、前記の意味を有し、XはBr又はIを意味する)で表されるハロゲン化アルキル誘導体とを反応させて、一般式 (IV-e) :

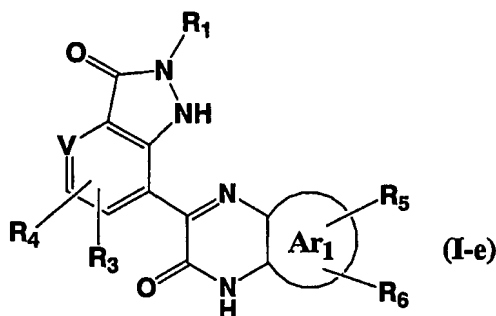


15 (式中、Ar₁、V、R₁₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀及びPG、並びに<置換基群α₀>、<置換基群β>、<置換基群γ₀>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式 (IV-e) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I-e) :

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

57



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、かつ、

- 5 $Z=N$ (ここで、 $R_2=H$) である一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式 (V-e) の化合物とヒドラジンとの反応は、上記式 (V-e) の化合物 1 モルに対して、ヒドラジン 1 水和物を 1 モル～過剰量、好ましくは 1. 2～3 モル用いて行われる。反応は、通常、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類中で行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、 $0^{\circ}C$ から反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは $20\sim150^{\circ}C$ 、さらに好ましくは $120^{\circ}C$ である。また、反応は、通常、1～24 時間、好ましくは 12～16 時間、さらに好ましくは 15 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

また、上記式 (IV-ee) の化合物と上記式 (IX) の化合物との反応は、上記式 (IV-ee) の化合物 1 モルに対して、上記式 (IX) の化合物を 1 モル～過剰量、好ましくは 1. 2～3 モル用いて行われる。反応は、通常、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類中で行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、 $80\sim150^{\circ}C$ 、好ましくは $120^{\circ}C$ である。また、反応は、通常、1～24 時間、好ましくは 1～5 時間、さらに好ましくは、2 時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

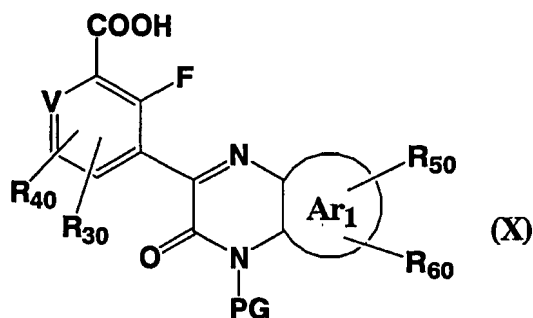
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

58

製造法B-2b

- また、上記式(I-e)の化合物は、別法として以下のようにして、製造することもできる。即ち、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを定法により加水分解して、一般式(X)：



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 、及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表されるカルボン酸誘導体を得て、

- 10 次に、上記式(X)の化合物と、一般式(XXIII)：



(式中、 R_{10} は、前記の意味を有し、Bocは、tert-ブチルオキシカルボニル基を示す)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体とを、縮合剤存在下で縮合させて、アミド化合物を得ることができる。

- 15 次に、得られたアミド化合物を酸処理することによりBoc保護基を除去し、さらにジメチルホルムアミド等有機溶媒中で加熱することにより分子内環化反応に付し、上記式(IV-e)の化合物を得て、適宜、上記式(IV-e)の化合物中の保護基を除去し、上記式(I-e)の化合物、即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、かつ、 $Z=N$ (ここで、 $R_2=H$)である一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(X)で表されるカルボン酸誘導体と上記式(XXIII)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体との縮合反応は、製造法B-1に示した方法と同様にして行うことができる。Boc基の除去は、定法に従い、塩酸-メタノール、塩酸-ジオキサン等の酸と処理することで行うことができる。また、そ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

59

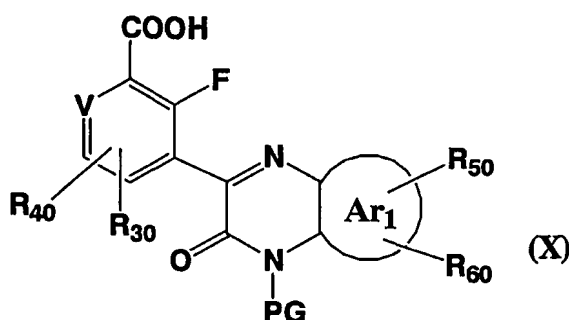
れに続く分子内環化反応は、通常、例えばジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン等のアミド系溶媒中で行うことができる。

この場合において、反応温度は、使用される原料化合物に応じて適宜選択されるが、通常、100～150℃、好ましくは120℃である。また、反応は、通常、1～24時間、好ましくは1～5時間、さらに好ましくは、2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。。

製造法B-3

また、上記式(V-e)の化合物を用いれば、一般式(I)においてX=CO、
10 Y=N、Z=Oの場合には、以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(X)：



15 (式中、Ar₁、V、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀及びPG、並びに<置換基群α₀>、<置換基群β>、<置換基群γ₀>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)の化合物を得て、

次に、上記式(X)の化合物と一般式(XI)：

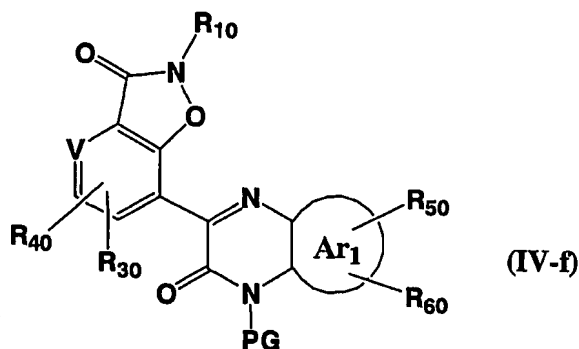


20 (式中、R₁₀及びPGは、前記の意味を有する)で表されるオキシム誘導体との縮合後、得られた化合物中の保護基PGを脱離し、さらに分子内閉環反応に付して、一般式(IV-f)：

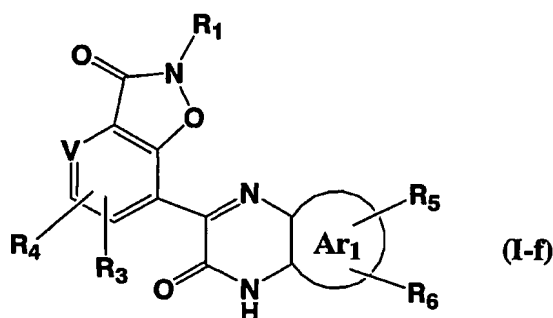
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

60



- (式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、イソキサゾリノン誘導体とし、適宜、上記式(IV-f)の化合物中の保護基を除去して、一般式(I-f)：



- (式中、 Ar_1 、 V 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、かつ、 $Z=O$ である一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記縮合反応は製造法B-1と同様にして、また保護基を除去した後の分子内環化反応は製造法B-2bと同様にして行うことができる。

製造法B-4

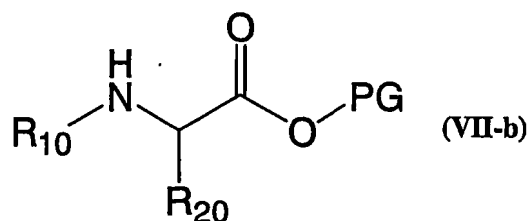
- また、上記式(X)の化合物を用いれば、一般式(I)において $X=CO$ 、 $Y=N$ 、 $Z=CH$ の場合には、以下のようにして目的化合物を製造することができる。

即ち、上記式(X)の化合物と一般式(VII-b)：

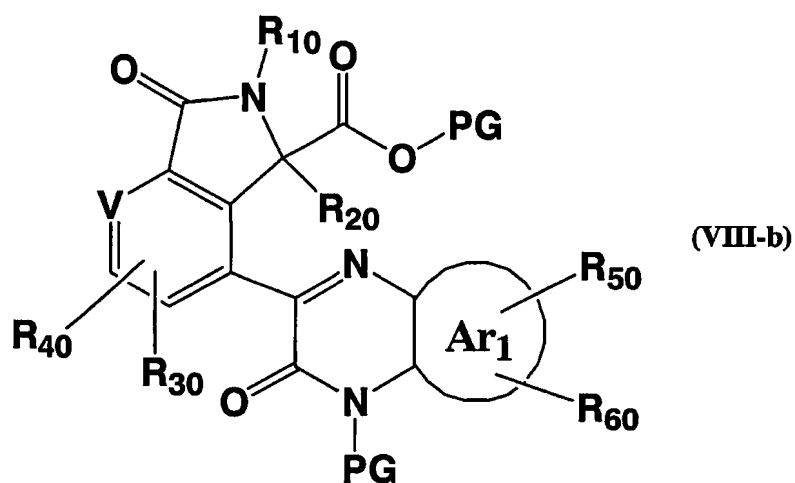
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

61



(式中、 R_{10} 、 R_{20} 及びPGは、前記の意味を有する)で表される α -アミノ酸誘導体との縮合後、得られた化合物を塩基性条件下分子内環化反応に付し、一般式(VIII-b)：



5

(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

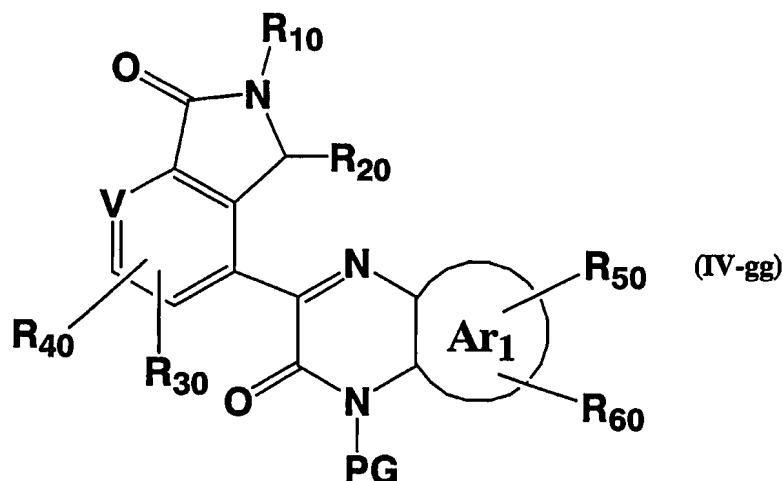
次に、上記式(VIII-b)の化合物中のピロリジノン環上のカルボン酸保護基PGを定法により酸又は塩基性条件下で脱保護し、得られた化合物中のカルボン酸を脱炭酸させて除去することにより、一般式(IV-gg)：

10

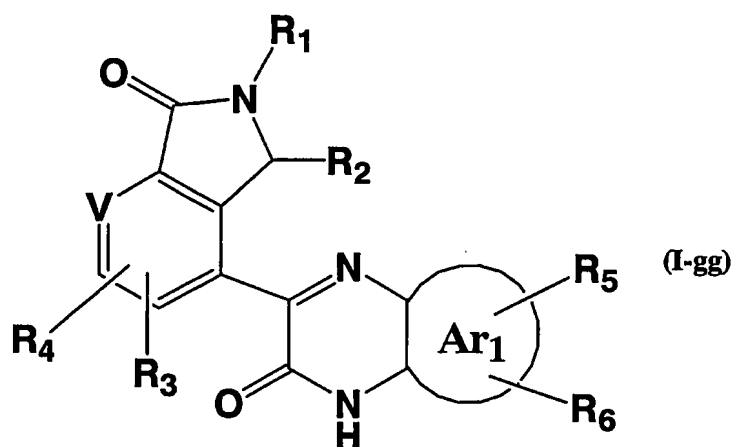
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

62



- (式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに
 <置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置
 換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式(I
 5 V-gg)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I-gg)：



- (式中、 Ar_1 、 V 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α
 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、
 前記の意味を有する)で表される化合物、即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、
 10 かつ、 $Z=CH$ である一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

ここで、上記式(X)の化合物と上記式(VII-b)の化合物との縮合反応
 は、製造法B-1に記載の方法と同様にして行うことができる。それに続く分子
 内環化反応は、上記反応で得られたアミド誘導体にリチウムビス(トリメチルシ
 リル)アミド等の塩基を1モル～10モル、好ましくは2～5モル作用させて行

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

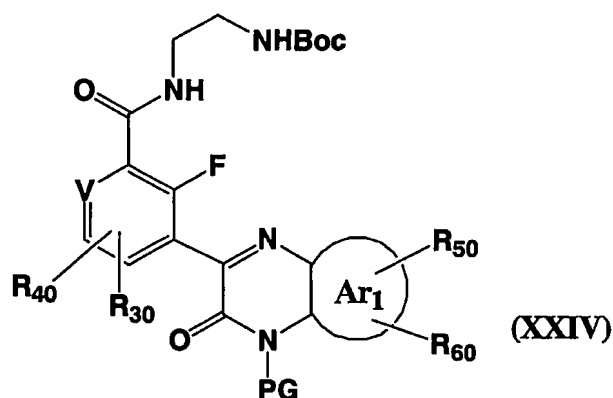
63

うことができる。反応は、通常、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類中で行うことができる。反応温度は、 -78°C ～室温で行うことが好ましい。反応は、通常、5分～3時間、好ましくは30分～2時間で完結するが、反応時間は適宜増減することができる。

5

製造法B-5

製造法B-2bで得られる上記式(X)で表されるカルボン酸誘導体を、N-Bocアミノエチルアミンと縮合し、一般式(XXIV)：



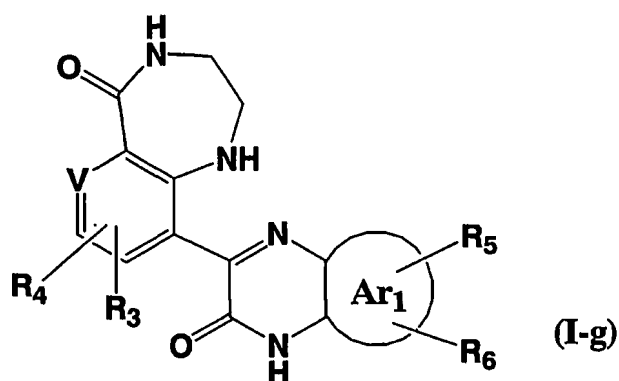
- 10 (式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 、 PG 、及び Boc 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表されるアミド誘導体を製造することができる。

- 次に、上記式(XXIV)の化合物を塩酸-メタノール等で酸処理して Boc 基を除去し、得られた化合物をジメチルホルムアミド等の溶媒中で加熱することにより分子内閉環反応に付し、1,4-ベンゾジアゼピノン誘導体を得て、適宜保護基を除去して、式(I-g)：
- 15

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

64



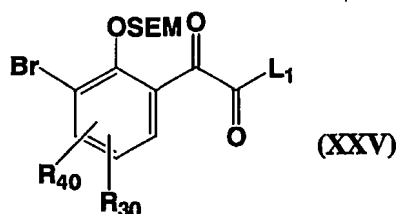
(式中、 Ar_1 、 V 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を製造することができる。

5

製造法C

市販の2, 6-ジブロモフェノール誘導体をSEM基(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基)で保護した後、得られた化合物を、低温下テトラヒドロフラン等エーテル系溶媒中で、 n -ブチルリチウム等の有機金属試薬と反応させる。次に、得られた化合物を、クロロオキソアセテート誘導体又はシュウ酸ジエステル誘導体と反応させて、一般式(XXV)：

10



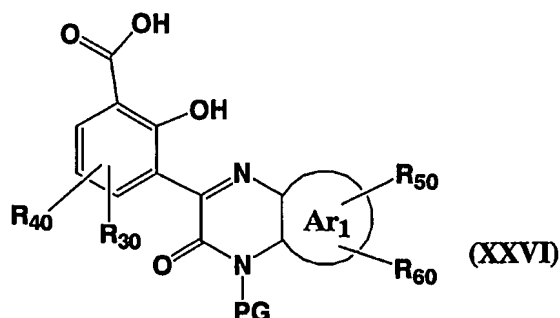
(式中、SEM、 L_1 、 R_{30} 、及び R_{40} 、並びに<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、続いて、上記式(XXV)の化合物を、製造法Bに準じて誘導化し、安息香酸誘導体を得ることができる。次に、該安息香酸誘導体中のエステルを加水分解して、一般式(XXVI)：

15

WO 02/02550

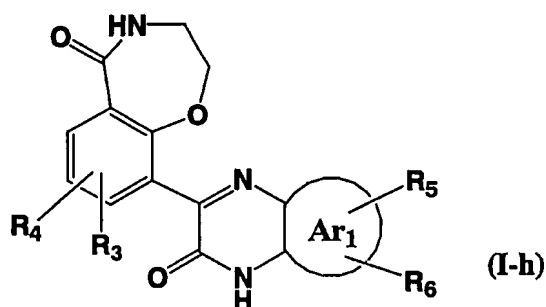
PCT/JP01/05545

65



(式中、 Ar_1 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 、及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)のサリチル酸誘導体を製造することができる。

- 5 次に、上記式 (XXVI) のカルボン酸と市販のアミノアルコールを縮合してアミド化した後、得られた化合物を、定法である光延反応により分子内閉環反応に付し、1, 4-ベンズオキサゼピノン誘導体を得て、適宜保護基を除去し、一般式 (I-h) :



- 10 (式中、 Ar_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)の化合物を製造することができる。

- 15 なお、本発明に係る一般式 (I) の化合物を製造に際し使用する、一般式 (I) の化合物、一般式 (II-d) の化合物、一般式 (III) の化合物、一般式 (III-c) の化合物、一般式 (VII) の化合物、一般式 (VII-b) の化合物、一般式 (IX) の化合物、一般式 (XI) の化合物、及び一般式 (XIII) の化合物は、公知化合物であるか、或いは、公知化合物を利用して、それ自体公知の方法で製造することができる。

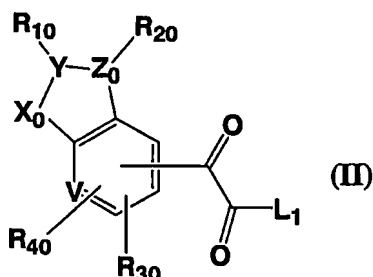
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

66

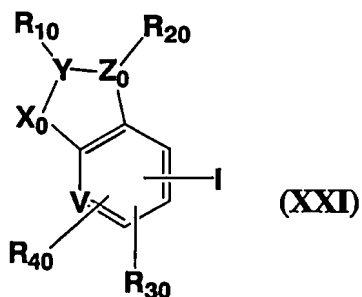
以下、具体的に、一般式 (I I) の化合物、一般式 (I I-d) の化合物、一般式 (I I I) の化合物、一般式 (I I I-c) の化合物、一般式 (V I I) の化合物、一般式 (V I I-b) の化合物、一般式 (I X) の化合物、一般式 (X I) の化合物、及び一般式 (X X I I I) の化合物について説明する。

5 一般式 (I I) :



(式中、 X_0 、 Y 、 Z_0 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、及び R_{40} 、並びに<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >は、前記の意味を有する)で表されるアリールオキソアセテート誘導体は、市販で入手することができる。また、これは、参考例 1

10 に従って合成されるアリールアミンと亜硝酸塩との反応によって得られるジアゾニウム塩と、ヨウ素イオンとの反応で得られる、一般式 (X X I) :



(式中、 X_0 、 Y 、 Z_0 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、及び R_{40} 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する)で表されるヨウ化アリール誘導体を、低温下テトロヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、 n -ブチルリチウム等の有機金属試薬と反応させた後、得られた化合物をクロロオキソアセテート誘導体と反応させて、製造することができる (J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience Publication).

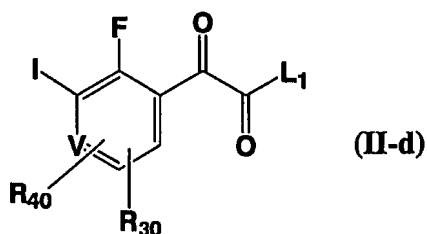
20 on)。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

67

また、一般式 (II-d) :



(式中、 L_1 、 R_{30} 、及び R_{40} 、並びに<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >は、前記の意味を有する)の化合物も上記の方法に準じて製造される。即ち、市販の2-フルオロ-1-ヨードベンゼン誘導体又は3-フルオロ-4-ヨードピリジン誘導体(これらは、P. Rocca, Tetrahedron 49, 49-64 (1993)の方法に準じて製造することができる)に、低温下テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒中、リチウムジイソプロピルアミン等の有機金属試薬を反応させた後、得られた化合物にクロロオキソアセテート誘導体又はシュウ酸ジエステルを反応させて製造することができる。

また、一般式 (III) で表される1, 2-ジアミノアリール化合物は、市販で入手することができ、また、ニトロ誘導体を酸性条件下、鉄等の金属を用いて還元することで製造することができる(J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience Publication))。

さらに、一般式 (III-c) で表される化合物は、一般式 (III) の化合物中のジアミノ基の一方に保護基を導入することにより得られる(T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons))。また、一般式 (III-c) で表される化合物は、参考例2に準じて、市販の1-フルオロ-2-ニトロアリール誘導体に2, 3-ジメトキシベンジルアミンを加熱下反応させてフルオロ基と置換した後、得られた化合物中のニトロ基を、酸性条件下金属還元で付してアミノ基とすることで製造することができる。

一般式 (VII) で表されるアミン類は、市販により入手することができ、また、市販のケトン類より誘導されるオキシムをリチウム水素化アルミニウムにより還元して製造することができる(J. March, Advanced Org

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

68

anic Chemistry (Wiley-Interscience Publication))。一般式(VII)の化合物中のR₁₀上に反応性の官能基が存在する場合には、必要に応じて、適当な保護基による保護を行った後に使用することができる(T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons))。

一般式(VII-b)で表される化合物は、市販により入手することができ、また、市販の2-ブロモ酢酸tert-ブチルエステル誘導体にトリエチルアミン等の塩基存在下、市販のアミン類を反応させて製造することができる(J. March, Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience Publication))。

また、一般式(IX)で表されるハロゲン化アルキル類は、市販により入手することができる。

一般式(XI)で表される化合物は、市販のヒドロキシルアミン誘導体にt-ブチルジメチルシリルクロリド等で保護することにより製造することができる(T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis (John Wiley & Sons))。

一般式(XXIII)で表されるBoc保護ヒドラジン誘導体は、J. Vidal等の方法(Tetrahedron Letters, 39, 8845-8848, 1998)に従い、市販のアミン類を原料にN-Boc-トリクロメチルオキサジリジンを作用させて製造することができる。

次に、本発明の有用性を具体的に示すため、本発明に係る化合物のCdk4及びCdk6活性並びに細胞増殖に対する50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた。

25 Cdk4阻害作用

(1) サイクリンD2-Cdk4の調製

まず、Cdk4およびその活性化因子サイクリンD2それぞれのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞Sf9に共感染させてサイクリンD2-Cdk4活性複合体とし

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

69

て高発現させた。その細胞を回収して可溶化した後、HPLCカラムクロマトグラフィーで精製した〔ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)〕。

(2) サイクリンD2-Cdk4の活性測定

- 5 サイクリンD2-Cdk4の活性測定において、基質はRBタンパク質のアミノ酸775番から787番に相当する合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた〔ジ・エンボ・ジャーナル (EMBO J.)、第15巻、7060-7069頁、(1996年)〕。
- 10 反応は北川等の方法〔オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)〕を一部改変して行った。反応液量は21.1 μ lで、反応バッファー (Rバッファー) の組成は20mMトリス-塩酸バッファー (pH7.4) / 10mM塩化マグネシウム / 4.5mM2-メルカプトエタノール / 1mMエチレングリコールビス (β -アミノエチルエーテル) -N, N, N', N'-テトラアセチックアシッド (EGTA) で、そこに精製したサイクリンD2-Cdk4と100 μ Mの基質ペプチドと50 μ Mの非標識アデノシン三リン酸 (ATP) および1 μ Ciの [γ -33P] 標識ATP (2000-4000 Ci/mmol) を添加して、反応温度30℃で45分間反応させた。
- 15 その後、10 μ lの350mMリン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。〔 γ -33P〕標識ATPは第一化学薬品社から購入した。
- 20 被検化合物の反応系への添加は、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させた溶液を1.1 μ l加えることによって行った。反応系へDMSOのみを1.1 μ l加えたものを対照群とした。

本発明に係る化合物の代表化合物として以下の実施例化合物を選択し、この化合物のサイクリンD2-Cdk4活性に対するIC₅₀値を求めた。その結果を下記の表に示す。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

70

【表 1】

化合物名	I C ₅₀ (μM)
実施例 1 の化合物	0. 1 2
実施例 3 の化合物	0. 1 3
実施例 2 2 の化合物	0. 0 4 0
実施例 2 8 の化合物	0. 0 5 1
実施例 3 2 の化合物	0. 0 9 8
実施例 3 6 の化合物	0. 0 9 1
実施例 3 8 の化合物	0. 0 1 0
実施例 4 0 の化合物	0. 1 0
実施例 5 8 の化合物	0. 0 0 3
実施例 8 3 の化合物	0. 0 1 4
実施例 8 5 の化合物	0. 0 3 2
実施例 8 8 の化合物	0. 0 0 1
実施例 8 9 の化合物	0. 0 1 7
実施例 9 1 の化合物	0. 0 0 1
実施例 9 3 の化合物	0. 0 0 3
実施例 9 5 の化合物	0. 0 0 5
実施例 9 7 の化合物	0. 0 1 2
実施例 9 8 の化合物	0. 0 0 3
実施例 1 0 3 の化合物	0. 0 3 5
実施例 1 0 5 の化合物	0. 0 0 4
実施例 1 0 9 の化合物	0. 0 3 0
実施例 1 1 0 の化合物	0. 0 2 5
実施例 1 1 5 の化合物	0. 6 0

この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD 2 - C d k 4 阻害活性を有
5 することは明らかである。

C d k 6 阻害作用

(1) サイクリンD 3 - C d k 6 の調製

サイクリンD 2 - C d k 4 と同様に、C d k 6 及びその活性化因子サイクリン
D 3 それぞれの c D N A をバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換え
10 バキュロウイルスを作製した。それを昆虫細胞 S f 9 に共感染させてサイクリン
D 3 - C d k 6 活性複合体として高発現させた。その細胞を回収して可溶化した
後、H P L C カラムクロマトグラフィーで精製した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

71

(2) サイクリンD3-Cdk6の活性測定

サイクリンD3-Cdk6の活性測定において、基質は合成ペプチド (Arg-Pro-Pro-Thr-Leu-Ser-Pro-Ile-Pro-His-Ile-Pro-Arg) を用いた。

- 5 反応は北川等の方法 [オンコジーン (Oncogene)、第7巻、1067-1074頁、(1992年)] を一部改変して行った。反応液量は21.1μlで、Rバッファーに精製したサイクリンD3-Cdk6と100μMの基質ペプチドと50μMの非標識ATP及び1μCiの[γ-33P] 標識ATP (2000-4000Ci/mmol) を添加して、反応温度30℃で45分間反
- 10 応させた。その後、10μlの350mMリン酸バッファーを反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーに吸着させた後、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

- 本発明に係る化合物の反応系への添加は、DMSOに溶解させた溶液を1.1μl加えることによって行った。反応系へDMSOを1.1μl加えたものを対
- 15 照群とした。

本発明に係る化合物の代表化合物として実施例3を選択し、この化合物のサイクリンD3-Cdk6活性に対するIC₅₀値を求めた。その結果を下記の表に示す。

【表2】

化合物名	IC ₅₀ (μM)
実施例3の化合物	0.088

- 20 この結果から本発明に係る化合物が強いサイクリンD3-Cdk6阻害活性を有することは明らかである。

- 以上より、本発明に係る化合物は、強いCdk4及び/又はCdk6阻害活性を有することから、Cdk4及び/又はCdk6阻害剤として、特に、Cdk4阻害剤として有用である。また、該Cdk4及び/又はCdk6阻害剤は、薬
- 25 学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。

細胞増殖抑制作用

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

72

(1) 細胞培養の方法

臨床分離癌細胞株 T 9 8 G および U - 2 O S は、10%牛胎児血清添加ダルベッコ変法イーグル培地を細胞培養用培地として用いて 37℃で 5%CO₂ 存在下、飽和水蒸気的环境下にて培養した。

5 (2) 細胞増殖抑制作用の測定

細胞増殖抑制作用は、細胞増殖測定用の W S T - 8 キットに添付されている方法に準じて生成するホルマザン量を測定することでアッセイした。W S T - 8 キットはキシダ化学株式会社から購入した。T 9 8 G あるいは U - 2 O S を生細胞数としてそれぞれ 7×10^2 個あるいは 1×10^3 個含む細胞培養用培地 50 μ

10 1 ずつを 96 ウエル細胞培養用ディッシュに分注し、一晩前培養した。翌日、まず実施例 3 の化合物の DMSO 溶液から、DMSO による希釈系列を調製した。

次いでその希釈系列あるいは薬剤非添加対照用として DMSO のみを細胞培養用培地に添加した。最後に、96 ウエルディッシュで前培養した細胞に、各薬剤の希釈系列あるいは DMSO のみを添加した細胞培養用培地を 50 μ 1 ずつ添加し

15 3 日間培養した。

各ウエルに W S T - 8 キット溶液を 10 μ 1 ずつ添加後、37℃で 5%CO₂ 存在下、飽和水蒸気的环境下にて 1～4 時間呈色反応を行った。650 nm を対照波長として 450 nm における吸光度を測定して対照群と比較した。実施例 1 及び 3 の化合物の細胞増殖 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を求めた結果を以下の表に示

20 した。

【表 3】

	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
化合物名	T 9 8 G 細胞	U - 2 O S 細胞
実施例 1 の化合物	0.30	0.33
実施例 3 の化合物	0.18	0.21

本発明に係る化合物は強い細胞増殖阻害作用を示していることから、抗がん剤 (がん治療剤) として有用である。即ち、本発明に係るピラジノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む医薬組成物、或いは、本発明に係るピラジノン誘導体又はその医薬上許容される塩若しくはエステルを含む抗がん

25 剤は、がん患者の治療において有効と考えられる。また、該医薬組成物及び該抗

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

73

- がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでいてもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕； 水（例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など）、生理学的食塩水、アルコール（例えば、エタノール）、
- 5 グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物オイルなど； 添加剤〔例えば、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。
- 10 また、本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適な腫瘍としては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳がんが
- 15 ん、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺が
- 20 ん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムスがん、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫などが挙げられる。

本発明に係る化合物は、抗がん剤として使用される場合には、その薬学的に許容しうる塩としても使用することができる。薬学的に許容しうる塩の典型例としては、例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属との塩等を挙げることがで

20 きる。

本発明に係る化合物の薬学的に許容しうる塩の製造法は、有機合成化学分野で通常用いられる方法を適宜組み合わせて行うことができる。具体的には、本発明に係る化合物の遊離型の溶液をアルカリ溶液で中和滴定すること等が挙げられる。

本発明に係る化合物のエステルとしては、例えば、メチルエステル、エチルエ

25 ステルなどを挙げることができる。これらのエステルは遊離カルボキシ基を定法に従ってエステル化して製造することができる。

本発明に係る化合物を抗がん剤として使用する際の投与形態としては各種の形態を選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤等の経口剤、例えば溶液、懸濁液等の殺菌した液状の非経口剤等が挙げられる。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

74

ここで、固体の製剤は、定法に従い、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な添加物を使用して製造することもできる。該添加物としては、例えば乳糖、ブドウ糖等の糖類； 例えばトウモロコシ、小麦、米等の澱粉類； 例えばステアリン酸等の脂肪酸； 例えばメ
5 タケイ酸ナトリウム、アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム等の無機塩； 例えばポリビニルピロリドン、ポリアルキレングリコール等の合成高分子； 例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩； 例えばステアリルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール類； 例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシ
10 プロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体； その他、水、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物等が挙げられる。

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末等の固形製剤は、一般的には0. 1～100重量%、好ましくは5～100重量%、さらに好ましくは5～85重量%、特に好ましくは5～30重量%の有効成分を含むことができる。

15 また、液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤等の形態として製造することができる。

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射、皮下注射で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内
20 注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸、クエン酸ナトリウム等の水溶液）、電解質溶液（例えば点滴静注、静脈内注射用）等又はこれらの混合溶液が挙げられる。

また、これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま又は適当な添加物を加えたものを用时溶解する形態もとることができる。これらの注射液は、通常
25 0. 1～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

また、経口投与の懸濁剤又はシロップ剤等の液剤は、0. 5～10重量%、好ましくは1～5重量%の有効成分を含むことができる。

本発明に係る化合物の実際に好ましい投与量は、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位及び患者の病状によっ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

75

て適宜増減することができる。例えば、一日当りの成人一人当りの投与量は、経口投与の場合、10ないし500mg、好ましくは10ないし200mg、非経口投与、好ましくは静脈内注射の場合、1日当り10ないし100mg、好ましくは10ないし30mgである。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、単回、又は2ないし5回、好ましくは2ないし3回に分けて投与することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、もとより本発明はこれらの実施例のみに限定されるものではない。

実施例および参考例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel₆₀F₂₅₄ (Merck) を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、WakogelTMC-300又はC-200 (和光純薬) を用いた。高速液体クロマトグラフィーとしては、HP1100シリーズ (ヒューレットパッカード (HP)) を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A (日本電子 (JEOL)) 又はQUATTRO II (マイクロマス) を用いて測定した。NMRスペクトルは、重クロロホルム溶液で測定する場合には、内部基準としてテトラメチルシラン (TMS) を用い、重メタノール溶液で測定する場合にはメタノールを、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合にはジメチルスルホキシドを用い、Gemini-200 (200MHz; Varian)、Gemini-300 (300MHz; Varian)、またはVXR-300 (300MHz; Varian) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値をppmで示した。

NMR測定における略号の意味を以下に示す。

- s : シングレット
- d : ダブルレット
- dd : ダブル ダブルレット
- t : トリプレット
- dt : ダブル トリプレット

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

76

q : クアルテット

m : マルチプレット

b r : ブロード

J : カップリング定数

5 Hz : ヘルツ

CDCl₃ : 重クロロホルム

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

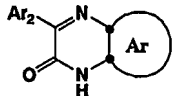
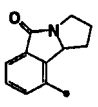

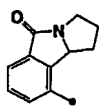

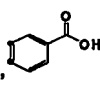


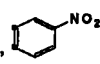




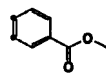





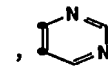






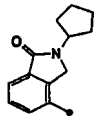

次に、本発明に係る実施例化合物を以下の表に具体的に例示する。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

77

【表 4】

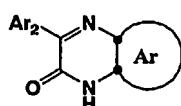
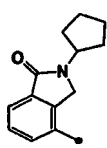
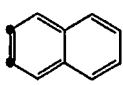
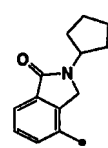


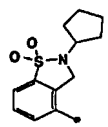

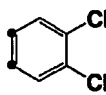
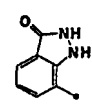
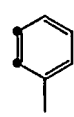
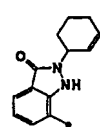
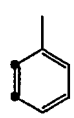
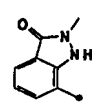
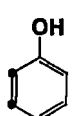
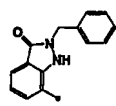
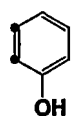
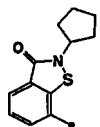
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
1			8		 , 
2	同上		9	同上	 , 
3	同上		10	同上	 , 
4	同上	 , 	11	同上	 , 
5	同上	 , 	12	同上	 , 
6	同上	 , 	13	同上	 , 
7	同上	 , 	14		

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

78

【表 5】

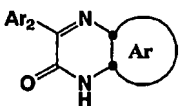
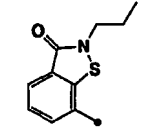

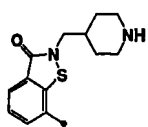

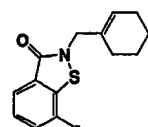
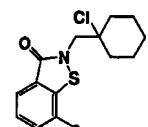
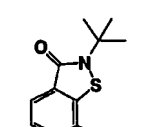
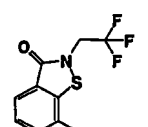
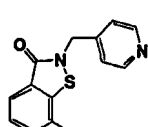
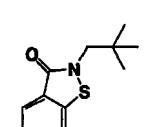
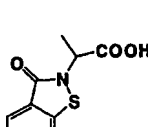
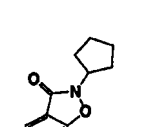
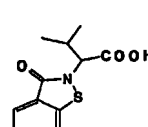
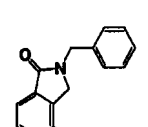
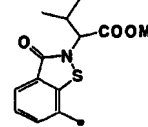
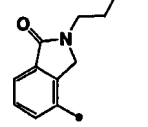
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
15			22		
16	同上		23		
17	同上		24		同上
18	同上		25		同上
19	同上		26		同上
20	同上		27		同上
21	同上		28		同上

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

79

【表 6】

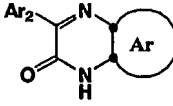
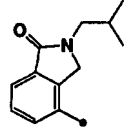

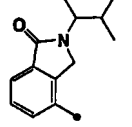

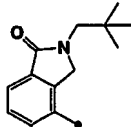
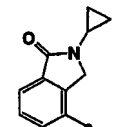
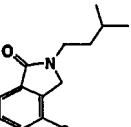
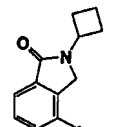
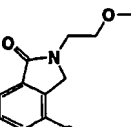
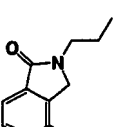
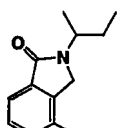
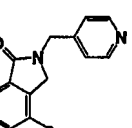
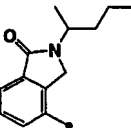
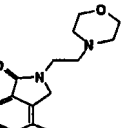
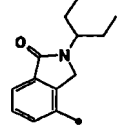
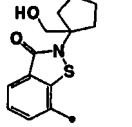
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
29			36		
30		同上	37		同上
31		同上	38		同上
32		同上	39		同上
33		同上	40		同上
34		同上	41		同上
35		同上	42		同上

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

80

【表 7】

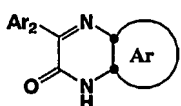
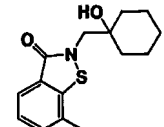

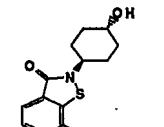
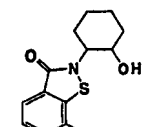
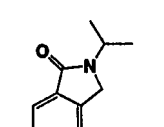
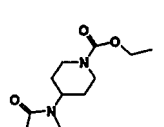
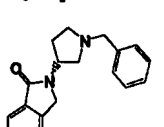
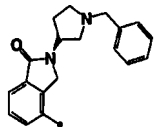
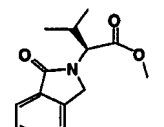

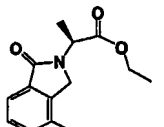
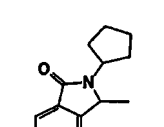
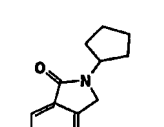




					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
43			50		
44		同上	51		同上
45		同上	52		同上
46		同上	53		同上
47		同上	54		同上
48		同上	55		同上
49		同上	56		同上

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

81

【表 8】

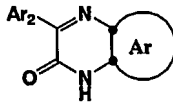
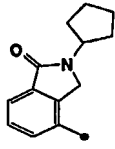
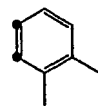
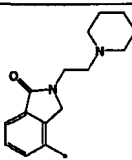

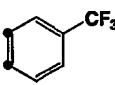
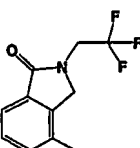
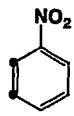
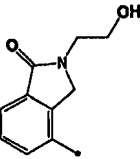
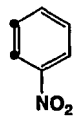
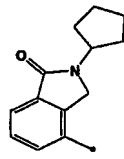
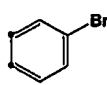
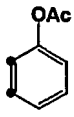
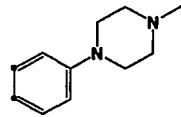

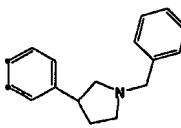
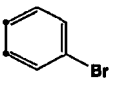
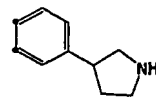
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
57			58		同上
59		同上	60		同上
61		同上	62		同上
63		同上	64		
			65		同上
			66		同上
			67		
			68	同上	
			69	同上	
			70	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

82

【表 9】

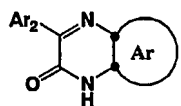
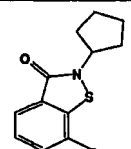

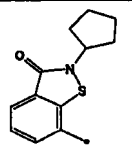
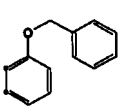
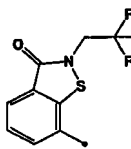
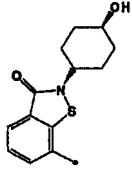
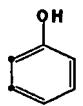
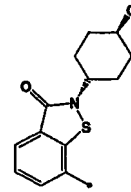
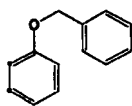
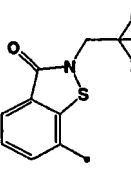
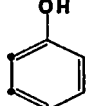
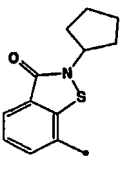

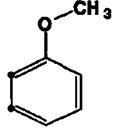

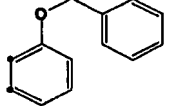
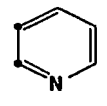
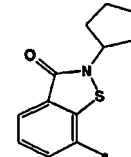
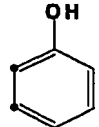
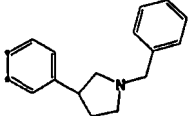
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
71			78		
72	同上		79		同上
73	同上		80		同上
74	同上		81		
75	同上		82	同上	
76	同上		83	同上	
77	同上		84	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

83

【表 10】

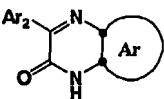
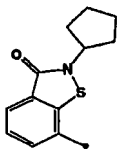
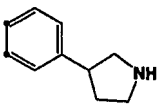
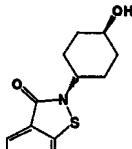
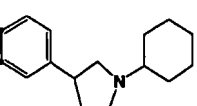
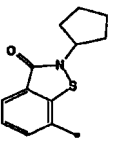
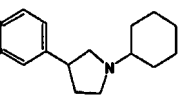
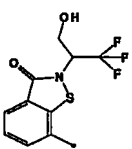

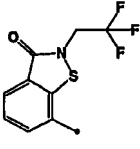
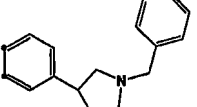
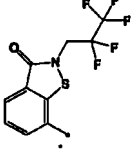

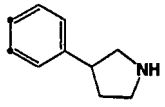
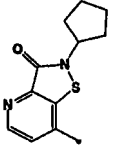
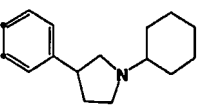
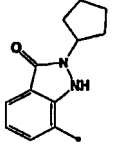
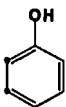
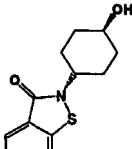
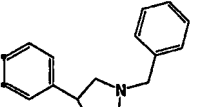
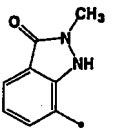
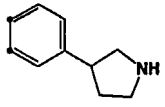
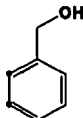
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
85			92		
86		同上	93		
87		同上	94	同上	
88			95		
89	同上		96	同上	
90	同上		97	同上	
91			98	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

84

【表 1 1】

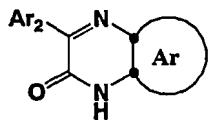
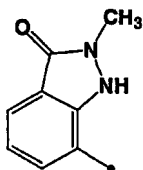
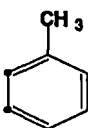
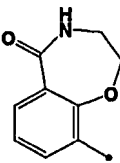

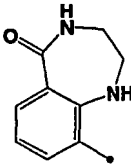
					
実施例No	Ar2	Ar	実施例No	Ar2	Ar
99			106		
100			107		
101			108		
102	同上		109		同上
103	同上		110		
104			111		同上
105	同上		112	同上	

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

85

【表 1 2】

		
実施例No	Ar2	Ar
113		
114		
115		同上

実施例 1

5 9-(3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1,2,3,9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,1-a]イソインドール-5-オン

1) 9-ヨード-1,2,3,9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2,1-a]イソインドール-5-オン

10

参考例 1 の化合物 (9-アミノ-1,2,3,9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ
ロ [2,1-a] イソインドール-5-オン) 7.28 g (38.7mmol)
を酢酸 19.3ml 及び濃塩酸 7.7ml の混合溶液に 0℃ で溶解し、亜硝酸ナ
トリウム 2.94 g (42.6mmol) の水溶液 (13.5ml) を攪拌しな
15 がら同温度にて徐々に加えた。同温度にて、反応液に水及び酢酸エチルを加え、
ヨウ化カリウム (7.71 g) の水溶液 (40ml) を滴下後、0℃ にて反応液

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

86

を1時間攪拌した。反応液に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液を加え、室温にて反応液を30分攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、5 : 1 ~ 1 : 1）で精製し、

5 標題化合物を無色固体として5.95gを得た。

2) エチル (5-オキソ-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a] イソインドール-9-イル) オキソアセテート

10 1) で得られた化合物1.16g (3.88mmol) をテトロヒドロフラン100mlに溶かし、窒素雰囲気下-78℃にて攪拌しながらn-ブチルリチウム(1.5Mヘキサン溶液、3.10ml)を徐々に加えた。同温にて反応液にエチルオキザリルクロリド867mlのテトロヒドロフラン溶液10mlを加え、

15 反応液を5分間攪拌した後、室温に昇温させた。同温度にて、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、その濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1 :

2) にて精製し、標題化合物を無色油状物として212mgを得た。

20 3) 2) で得られた化合物100mg (0.366mmol) 及び1, 2-フェニレンジアミン47mg (0.449mmol) をエタノール1mlに溶かし、封管中100℃にて反応液を12時間加熱した。反応液を減圧下濃縮して得られた残渣を薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、19 : 1）で精製し、実施例1の化合物を黄色固体として35mg得た。

25 (製造法A)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.00-1.20 (1H, m), 2.12-2.31 (3H, m), 3.22-3.64 (2H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 6.35-8.51 (7H, m), 12.7 (1H, s).
mass : 318 ($\text{M}+1$)⁺.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

87

以下の実施例では、実施例 1 の方法（製造法 A）に準じて実施例 2 から実施例 13 の化合物を合成した。但し実施例 4 から実施例 13 に関してはそれぞれ位置異性体の混合物として目的化合物を得た。

5

実施例 2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02–1.28 (1H, m), 2.10–2.35 (3H, m), 3.20–3.80 (2H, m), 5.20–5.32 (1H, m), 7.34 (1H, s), 7.45–8.48 (4H, m).

10 mass: 387 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18–1.38 (1H, m), 2.20–2.38 (3H, m), 2.39 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.40–3.85 (2H, m), 5.36–5.65 (1H, m), 7.09 (1H, s), 7.58–8.01 (4H, m), 11.2 (1H, s).

15 mass: 346 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 4

20 mass: 376 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 5

mass: 352 ($\text{M}+1$)⁺.

25 実施例 6

mass: 332 ($\text{M}+1$)⁺.

実施例 7

mass: 334 ($\text{M}+1$)⁺.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

88

実施例 8mass : 362 (M+1)⁺.5 実施例 9mass : 363 (M+1)⁺.実施例 10mass : 319 (M+1)⁺.

10

実施例 11mass : 319 (M+1)⁺.実施例 1215 mass : 320 (M+1)⁺.実施例 13mass : 336 (M+1)⁺.20 実施例 143-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-2(1H)-オン1) 2-シクロペンチル-4-ニトロ-1H-イソインドール-1, 3(2H)25 -ジオン

3-ニトロフタルイミド 3.85 g (20.0 mmol)、シクロペンタノール 2.24 g (26.0 mmol) 及びトリフェニルホスフィン 6.87 g (26.2 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 30 ml に、窒素雰囲気下攪拌しながらジエチルアゾジカルボキシレートの 40% トルエン溶液 11.4 ml を滴下して

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

89

加えた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にエーテルを加え、沈殿物を濾別した。その濾液を減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、3 : 1）で精製し、標題化合物を無色固体として3.87 gを得た。

5

2) 2-シクロペンチル-3-ヒドロキシ-4-ニトロイソインドリン-1-オン

- 1) で得られた化合物3.87 g (14.9 mmol) のテトラヒドロフラン溶液50 ml に、0℃にて攪拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム1.71 g (45.2 mmol) を加えた。同温にて反応液にメタノール25 ml を滴下して加え、反応液を1時間攪拌した。反応液を室温に昇温させた後、1 M 硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濃縮して、標題化合物を淡黄色固体として4.67 g を得た。

15

3) 4-アミノ-2-シクロペンチルイソインドリン-1-オン

- 2) で得られた化合物4.65 g のメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 溶液200 ml に20%水酸化パラジウム炭素触媒310 mg を加え、反応液を室温にて水素気流下12時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、2 : 1 ~ 1 : 3）にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として652 mg を得た。

4) 4-ヨード-2-シクロペンチルイソインドリン-1-オン

- 3) で得られた化合物0.620 g (2.87 mmol) を酢酸1.5 ml 及び濃塩酸0.6 ml の混合溶液に0℃で溶解し、亜硝酸ナトリウム0.231 g (3.35 mmol) の水溶液 (1.5 ml) を攪拌しながら同温度にて徐々に加えた。反応液に水及び酢酸エチルを加え、ヨウ化カリウム0.584 g (3.52 mmol) の水溶液 (3 ml) を滴下後、0℃にて反応液を30分間攪拌した。反応

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

90

液に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 飽和水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、その濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル、2 : 1）で精製し、標題化合物を黄色油状物として0.605 gを得た。

5

5) 2-シクロペンチル-4-(トリブチルスタニル)イソインドリン-1-オン

4) で得られた化合物100 mg (0.306 mmol) のジオキサン溶液5 ml に、窒素雰囲気下ビストリブチルスズ0.232 ml (0.459 mmol)

10 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)17.7 mg (0.0153 mmol) を加え、120℃にて反応液を12時間攪拌した。反応液をセライト濾過後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル、10 : 1～1 : 1）で精製し、標題化合物を淡黄色油状物として85 mgを得た。

15

6) エチル (2-シクロペンチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル) オキソアセテート

5) で得られた化合物30 mg (0.061 mmol) のトルエン溶液2.5 ml に窒素雰囲気下エチルオキザリルクロリド0.0137 ml (0.122 mmol)

20 o1)、及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 12.7 mg (0.0122 mmol) を加え、70℃にて反応液を1時間攪拌した。反応液を室温に戻した後セライト濾過し、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶かし、飽和フッ素化カリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、そして、濃縮した後、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル、2 : 1）で精製し、標題化合物を無色油状物として12.2 mgを得た。

25

7) 6) で得られた化合物12.2 mg (0.0405 mmol) のエタノール溶液1.5 ml に、1,2-フェニレンジアミン5.3 mg (0.049 mmol) を加え、120℃にて反応液を12時間攪拌した。反応液を濃縮後シリカゲ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

91

ル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1 : 1）で精製し、実施例 14 の化合物を淡褐色固体として 8.7 mg 得た。

（製造法 A）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.54–1.82 (6H, m), 2.01–2.16 (2H, m), 4.83 (2H, s), 4.79–4.83 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.56 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.63 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8.00 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.73 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 11.0 (1H, brs).

mass : 346 ($\text{M}+1$)⁺

以下の実施例においては、実施例 14 の方法（製造法 A）に準じて実施例 15 から実施例 21 の化合物を合成した。

実施例 15

mass : 396 ($\text{M}+1$)⁺

実施例 16

mass : 374 ($\text{M}+1$)⁺

20 実施例 17

mass : 414 ($\text{M}+1$)⁺

実施例 18

mass : 360 ($\text{M}+1$)⁺

25

実施例 19

mass : 360 ($\text{M}+1$)⁺

実施例 20

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

92

mass : 362 (M+1) +

実施例 2 1

mass : 362 (M+1) +

5

実施例 2 2

3 - (2 - シクロペンチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル) - 7 - メチルキノキサリン - 2 (1 H) - オン

- 10 1) 1 - (2, 4 - ジメトキシベンジル) - 3 - (2 - シクロペンチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル) - 7 - メチルキノキサリン - 2 (1 H) - オン

参考例 2) で得られた化合物 (2 - (2, 4 - ジメトキシベンジルアミノ) - 4 - メチルアニリン) 18.0 mg (0.0664 mmol) を、実施例 1 4 - 6)

- 15 で得られた化合物 (エチル (2 - シクロペンチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル) オキソアセテート) 20.0 mg (0.0661 mmol) のエタノール溶液 1.0 ml に加え、120℃ - 140℃ にて反応液を 10 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル、2 : 1) にて精製し、標題化
20 合物を褐色固体として 25.8 mg 得た。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.63 - 1.99 (m, 6H), 1.97 - 2.11 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.57 - 4.88 (m, 3H), 5.50 (s, 2H),
25 6.35 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.2 Hz), 6.52 (d, 1H, J=2.1 Hz), 6.96 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.13 - 7.30 (m, 2H), 7.58 (t, 1H, J=8.1 Hz), 7.76 (d, 1H, J=8.2 Hz), 7.94 (dd, 1H, J=1.58 Hz, 7.7 Hz), 8.63 (d, 1H, J=8.0 Hz) .

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

93

2) 1) で得られた化合物 25. 8 mg にトリフルオロ酢酸 1. 0 ml を加え、
120℃にて反応液を30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を
シリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール、20：1）で
5 精製し、実施例 22 の化合物を黄色固体として 8. 6 mg 得た。

（製造法 A）

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1. 58-1. 91 (6H, m), 2. 43
(3H, s), 4. 55-4. 62 (1H, m), 4. 79 (2H, s), 7.
13 (1H, s), 7. 19 (1H, d, $J=7. 8\text{Hz}$), 7. 55-7. 7
10 8 (3H, m), 8. 52 (1H, t, $J=7. 8\text{Hz}$), 12. 59 (1H,
b r s).

mass : 360 (M+1)⁺

実施例 23

15 3-（2-シクロペンチル-1, 1-ジオキシド-2, 3-ジヒドロ-1, 2-
ベンズイソチアゾール-4-イル）キノキサリン-2（1H）-オン

1) 文献 J. Heterocyclic Chem., 23, 1253-12
55 (1986) に従い、4-ニトロ-2H-1, 2-ベンゾイソチアゾール-
3-オン 1, 1-ジオキシドを合成した。

20

2) 1) で得た化合物を用いて実施例 14 の方法に準じて合成を行い、実施例 2
3 の化合物を淡褐色固体として得た。

（製造法 A）

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1. 58-1. 95 (6H, m), 2. 08-2.
25 18 (2H, m), 3. 96 (1H, m), 4. 76 (2H, s), 6. 71 (1
H, s), 7. 35 (1H, d, $J=7. 8\text{Hz}$), 7. 43 (1H, t, $J=$
7. 5 Hz), 7. 62 (1H, t, $J=7. 8\text{Hz}$), 7. 68 (1H, t,
 $J=7. 8\text{Hz}$), 7. 88 (1H, d, $J=6. 9\text{Hz}$), 7. 92 (1H,
d, $J=7. 8\text{Hz}$), 8. 65 (1H, d, $J=7. 8\text{Hz}$) 11. 96 (1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

94

H, b r s) .

mass : 382 (M+1) +

実施例 245 3 - (3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インドゾール - 7 - イル) キノキサリン - 2 (1 H) - オン1) エチル [メトキシ (メチル) アミノ] オキソアセテート

エチルオキザリルクロリド 15.2 g (92.7 mmol) 及び N, O - ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 9.00 g (92.3 mmol) を 0℃ にてクロロホルム 180 ml に加え、攪拌下 トリエチルアミン 18.6 g (184 mmol) を反応液に徐々に加えた。室温に昇温して 30 分間攪拌後、反応液にメタノール 30 ml を加えた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフランを加え、沈殿物を濾別した。その濾液を濃縮後蒸留して、標題化合物を淡黄色油状物として 7.47 g を得た。

2) エチル (2 - フルオロ - 3 - ヨードフェニル) オキソアセテート

ジイソプロピルアミン 2.88 ml (20.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 40 ml に、窒素雰囲気下攪拌しながら、n - ブチルリチウム (1.5 M ヘキサン溶液、13.34 ml) を -78℃ にて加え、反応液をいったん 0℃ まで昇温した。再び -78℃ に冷却後、攪拌しながら、1 - フルオロ - 2 - ヨードベンゼン 2.34 ml (20.0 mmol) を反応液に徐々に加えた。同温にて 1) で得られた化合物 3.22 g (20.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 40 ml を滴下し、反応液を 1 時間攪拌した。反応液に酢酸及び飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、そして、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル、20 : 1 ~ 4 : 1) で精製し、標題化合物を無色油状物として 2.00 g を得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

95

3) 3-(2-フルオロ-3-ヨードフェニル)キノキサリン-2(1H)-オン

2) で得られた化合物 1010mg (3.00mmol) 及び 1,2-フェニレンジアミン 389mg (3.60mmol) をエタノール 15ml に溶かし、封管中 120℃ にて反応液を 15 時間加熱した。反応液を 0℃ に冷却し、沈殿物を濾別しエタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、標題化合物を無色固体として 922mg を得た。

10 4) メチル 2-フルオロ-3-(3-オキソ-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)ベンゾアート

3) で得られた化合物 400mg (1.09mmol) のジメチルホルムアミド 20ml 及びメタノール 8ml の混合溶液に炭酸水素ナトリウム 275mg (3.27mmol) を加えた後、系内を窒素置換した。窒素気流下、室温で酢酸パラジウム (II) 49mg (0.218mmol) 及び 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (DPPF) 121mg (0.218mmol) を反応液に加えた後、系内を一酸化炭素で置換した。反応液を 70℃ にて 17 時間攪拌した後、室温に戻し、セライト濾過した。その濾液を減圧濃縮し得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、5:1~2:1)にて精製し、標題化合物を無色固体として 87mg を得た。

20

5) 4) で得られた化合物 87mg 及びヒドラジン 1水和物 0.5ml をメタノール 2ml に加え、封管中 150℃ にて反応液を 15 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、沈殿物を濾取し、メタノールで洗浄して、実施例 24 の化合物を黄色固体として 22mg 得た。

25 (製造法 B-2a)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 7.10-7.19 (1H, m), 7.30-7.41 (2H, m), 7.50-7.60 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 9.19 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 10.8 (1H, bs), 11.9 (1H, s).

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

96

mass : 279 (M+1)⁺

実施例 25

3- (2- (2-シクロヘキセニル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-
5 インドゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン

実施例 24 で得られた化合物 (3- (3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イ
ンダゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン) 10mg 及び 3-ブ
ロモシクロヘキセン 30ml をジメチルホルムアミド 1.0ml に加え、封管中
150℃ にて反応液を 2 時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、濃縮し得られ
10 た残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、9 :
1) にて精製し、実施例 25 の化合物を黄色固体として 3.3mg 得た。

(製造法 B-2a)

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-2.38 (6H, m), 5.28-5.
38 (1H, m), 5.80-5.90 (1H, m), 6.23-6.35 (1
15 H, m), 7.25-7.62 (4H, m), 7.77 (1H, d, J=7.8
Hz), 8.08 (1H, d, J=7.8Hz), 9.20 (1H, d, J=7.
8Hz) 9.79 (1H, s), 10.9 (1H, bs).

mass : 359 (M+1)⁺

20 以下の実施例 26 及び実施例 27 の化合物は実施例 25 と同様にして合成した
(製造法 B-2a)。

実施例 26

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 3.50 (3H, s), 7.20-7.61
25 (4H, m), 7.82 (1H, d, J=7.7Hz), 8.21 (1H, d,
J=7.9Hz), 9.12 (1H, d, J=7.9Hz), 10.6 (1H,
bs), 12.7 (1H, bs).

mass : 293 (M+1)⁺

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

97

実施例 2 7

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5. 21 (2H, s), 7. 20–7. 41 (8H, m), 7. 56–7. 61 (1H, m), 7. 89 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8. 10 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9. 10 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 10. 6 (1H, s), 12. 6 (1H, bs).
 mass : 369 ($\text{M}+1$)⁺

実施例 2 8

3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイ
 10 ソチアゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン
 1) 3- (2-フルオロ-3-ヨードフェニル) -1- [(2- (トリメチルシリル) エトキシメチル)] キノキサリン-2 (1H) -オン

実施例 2 4-3) で得られた化合物 (3- (2-フルオロ-3-ヨードフェニル) キノキサリン-2 (1H) -オン) 50mg (0. 137mmol) 及び 2-トリメチルシリルエトキシメチルクロリド 48ml (0. 274mmol) のテトラヒドロフラン (4ml) 溶液に、0℃にて水素化ナトリウム 8. 0mg (60%, 0. 266mmol) を加え、反応液を室温に昇温後、2時間攪拌した。その反応液を濃縮した後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、10 : 1) にて精製し、標題化合物を無色油状物として 68mg を得た。

20

2) メチル 2-フルオロ-3- [3-オキソ-4- (2- (トリメチルシリル) エトキシメチル) -3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] ベンゾアート

1) で得られた化合物 70mg (0. 137mmol) のジメチルホルムアミド 0. 7ml 及びメタノール 0. 7ml の混合溶液に炭酸水素ナトリウム 34mg (0. 411mmol) を加えた後、系内を窒素置換した。窒素気流下、室温で酢酸パラジウム (II) 6. 0mg (0. 027mmol) 及び DPPF 15mg (0. 027mmol) を反応液に加えた後、系内を一酸化炭素で置換した。反応液を 70℃にて 2時間攪拌した後、室温に戻し、減圧濃縮して得られた粗生成物を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1 : 1) に

25

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

98

て精製し標題化合物を無色油状物として49mgを得た。

- 3) メチル 2-ベンジルチオ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル) エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] ベンゾア
 5 ート
 ベンジルメルカプタン142ml (1.21mmol) をジメチルホルムアミド
 3ml に溶解し、室温にてt-ブトキシカリウム136mg (1.21mmol)
 を加えて反応液を5分間攪拌した。反応液に2) で得られた化合物259mg (0.
 604mmol) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を加え、100℃にて
 10 反応液を2時間攪拌した。室温に戻した後、反応液を減圧濃縮し、薄層シリカゲ
 ルクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を無色油状物として114mgを
 得た。

- 4) 2-ベンジルチオ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル) エ
 15 トキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] -N-シクロペン
チルベンズアミド

- 3) で得られた化合物を定法により加水分解して得られたカルボン酸誘導体10
 9mg (0.210mmol)、シクロペンチルアミン63ml (0.630m
 mol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (DMAP) 77mg (0.630
 20 mmol) のクロロホルム (1ml) 溶液に、1-(3-ジメチルアミノプロピ
 ル)-3-エチルカルボジイミド 塩酸塩 (EDCI) 121mg (0.630m
 mol) を加え、室温にて反応液を2日間攪拌した。反応液を濃縮後薄層シリカ
 ゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2) で精製して、標題化
 合物を淡黄色油状物として97mg得た。

25

- 5) 2-ベンジルスルフィニル-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシ
リル) エトキシメチル)-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] -N-シ
クロペンチルベンズアミド

- 4) で得られた化合物97mg (0.166mmol) のクロロホルム (3ml)

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

99

溶液に室温にてm-クロロ過安息香酸 (MCPBA) 29mg (0.166mmol) を加え、反応液を1.5時間攪拌した。その反応液を濃縮後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2) で精製して、標題化合物を淡黄色油状物として85mg得た

5

6) 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル)-1-[2-(トリメチルシリル)エトキシメチル]キノキサリン-2(1H)-オン

5) で得られた化合物50mg (0.083mmol) のクロロホルム (2ml)

10 溶液に、-78℃にて無水トリクロロ酢酸17ml (0.091mmol) を加え、5分間攪拌後室温に戻した。その反応液を濃縮後、薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:2) で精製して、標題化合物を黄色油状物として35mg得た。

15 7) 6) で得られた化合物20mg (0.041mmol) に4N塩酸ジオキサノール溶液を加え、100℃にて反応液を1時間攪拌した。その反応液を室温に戻した後、減圧濃縮し、残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、19:1) で精製し、実施例28の化合物を黄色固体として11mg得た。

20 (製造法B-1)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60-2.20 (8H, m), 4.78-4.90 (1H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.55-7.70 (2H, m), 8.00-8.10 (2H, m), 9.58 (1H, dd, J = 7.8Hz, 1.1Hz), 12.9 (1H, bs).

25 mass: 364 (M+1)⁺

以下の実施例29から実施例39の化合物は、実施例28の方法 (製造法B-1) に準じて合成した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

100

実施例 2 9

mass : 3 3 8 (M+1) +

実施例 3 0

5 mass : 3 9 0 (M+1) +

実施例 3 1

mass : 3 5 2 (M+1) +

10 実施例 3 2

mass : 3 8 7 (M+1) +

実施例 3 3

mass : 3 6 8 (M+1) +

15

実施例 3 4

mass : 3 9 6 (M+1) +

実施例 3 5

20 mass : 4 1 0 (M+1) +

実施例 3 6

mass : 3 9 3 (M+1) +

25 実施例 3 7

mass : 4 2 6 (M+1) +

実施例 3 8

mass : 3 7 8 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

101

実施例 3 9mass : 366 (M+1)⁺5 実施例 4 03 - (2 - シクロペンチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1, 2 - ベンズイ
ソキサゾール - 7 - イル) キノキサリン - 2 (1H) - オン1) N - シクロペンチル - O - tert - ブチルジメチルシリルヒドロキシルア
ミン

- 10 N - シクロペンチルヒドロキシルアミン 650 mg (6.43 mmol) のジメ
チルホルムアミド溶液 (10 ml) にイミダゾール 882 mg 及び tert - ブ
チルジメチルシリルクロリド 903 mg を加え、室温にて反応液を 3 時間攪拌し
た。その反応液に酢酸エチル及びヘキサンを加え希釈した後、有機層を水及び飽
和食塩水にて洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別した後、減圧
- 15 濃縮して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン -
酢酸エチル、20 : 1 ~ 10 : 1) にて精製し、標題化合物を無色油状物として
722 mg を得た。

- 2) 2 - フルオロ - 3 - [3 - オキソ - 4 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ
シメチル) - 3, 4 - ジヒドロキノキサリン - 2 - イル] 安息香酸

- 20 実施例 28 の 2) で得られた化合物 (メチル 2 - フルオロ - 3 - [3 - オキソ
- 4 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシシメチル) - 3, 4 - ジヒドロキノキ
サリン - 2 - イル] ベンゾアート) 283 mg のメタノール溶液 (2 ml) に 5
N 水酸化ナトリウム溶液 0.50 ml を加え、室温にて反応液を 2 時間攪拌した。
- 25 反応液に 5 N 塩酸を加えクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで
乾燥し、濾別し、そして、減圧濃縮して、標題化合物を粗生成物として 285 m
g を得て、精製することなく次の反応に使用した。

3) 2 - フルオロ - 3 - [3 - オキソ - 4 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

102

シメチル) - 3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] - N-シクロペンチル
- O-tert-ブチルジメチルシリルベンゾヒドロキサアミド

- 2) で得られた化合物 283 mg (0.688 mmol) のクロロホルム溶液に、
トリエチルアミン 300 ml 及び 1) で得られた化合物 176 mg (0.817
5 mmol) を加えた後、攪拌しながら 2-クロロ-1, 3-ジメチルイミダゾリ
ニウムクロリド 191 mg を反応液に加え室温にて 12 時間攪拌した。反応液を
クロロホルムで希釈後、有機層を 1 N 塩酸及び炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄
し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、そして、減圧濃縮した。残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1) にて精製し、
10 標題化合物を無色油状物として 234 mg を得た。

4) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル) エトキ
シメチル) - 3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル] - N-シクロペンチル
ベンゾヒドロキサアミド

- 3) で得られた化合物 230 mg のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に 1.0
M のテトラブチルアンモニウム フロリド (TBAF) テトラヒドロフラン溶液 0.
50 ml を加え、室温にて反応液を 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈
し、有機層を水及び飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムに
て乾燥し、濾別して、そして、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマト
20 グラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、4 : 1 ~ 1 : 1) にて精製し、標題化合物
を無色油状物として 180 mg を得た。

- 5) 4) で得られた化合物 41.0 mg (82.4 mmol) のジメチルホルム
アミド溶液 (1.0 ml) に tert-ブトキシカリウム 27.6 mg を加え、
25 80℃ にて反応液を 30 分攪拌した。反応液を室温に戻した後、酢酸エチル及び
ヘキサンを加えて希釈し、有機層を水及び塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、
硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別し、そして、減圧濃縮した。得られた残渣をジ
クロロメタン 1.0 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 (TFA) 0.50 ml を
加え攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水を加え、得られた沈殿物

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

103

を濾取し、エーテルにて洗浄して実施例 40 の化合物を黄色固体として 32 mg 得た。

(製造法 B-3)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.67-1.71 (2H, m), 1.87-2.12 (6H, m), 5.05-5.13 (1H, m), 7.33-7.49 (3H, m), 7.61 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.94-8.01 (2H, m), 8.50 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$).

mass: 348 ($M+1$)⁺

10

実施例 41

3-(2-ベンジル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イル)キノキサリン-2(1*H*)-オン

15 1) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル]安息香酸

実施例 28-2) で得られた化合物 (メチル 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル]ベンゾアート) 1.00 g (2.33 mmol) をメタノール 10 ml-テトラヒドロフラン 10 ml 混合溶媒に溶かした後、反応液に室温にて 1*N* 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、反応液を同温度で 2 時間攪拌した。反応液を 1*N* 塩酸で中和しクロロホルムで抽出し、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾別後減圧濃縮して、標題化合物を無色固体として 967 mg 得た。

25

2) エチル *N*-ベンジル-*N*-[2-フルオロ-3-(3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)ベンゾイル]アミノアセテート

1) で得られた化合物 100 mg (0.241 mmol) のクロロホルム溶液 1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

104

ml に、N-ベンジルグリシンエチルエステル 50 ml (0.265 mmol)、
 トリエチルアミン 101 ml (0.723 mmol) 及びジメチルクロロイミダ
 ゾリウムクロリド 49 mg (0.289 mmol) のクロロホルム溶液 1 ml を
 室温にて加え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮後、得られた残
 5 渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1 : 1）にて
 精製し、標題化合物を淡黄色油状物として 115 mg を得た。

3) エチル 2-ベンジル-3-オキソ-7-(3-オキソ-4-[2-(トリ
 メチルシリル) エトキシメチル]-3,4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)

10 イソインドリン-1-カルボキシラート

2) で得られた化合物 25 mg (0.0424 mmol) のテトラヒドロフラン
 溶液 1 ml にアルゴン気流下リチウムビス(トリメチルシリル) アミド 1.0
 M テトラヒドロフラン溶液 212 ml (0.212 mmol) を室温にて加え、
 反応液を同温度で 5 時間攪拌した。反応液に酢酸を加えた後減圧濃縮し、残渣を
 15 シリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、1 : 1）にて精製
 し、標題化合物を淡黄色アモルファスとして 18 mg を得た。

4) 3) で得られた化合物 18 mg をメタノール 1 ml-テトラヒドロフラン 1
 ml 混合溶媒に溶かし、反応液に室温にて 1 N 水酸化ナトリウム溶液 1 ml を加
 20 え、反応液を同温度で 1 時間攪拌した。反応液を 1 N 塩酸で中和後クロロホルム
 で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、
 濾過した後濃縮して、淡黄色油状物を得た。精製することなく、この油状物を 4.
 0 M 塩化水素-ジオキサン溶液に溶かし、反応液を 100℃にて 1 時間攪拌した。
 減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸
 25 エチル、1 : 1）にて精製し、実施例 41 の化合物を白色固体として 11 mg 得
 た。

(製造法 B-4)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.72 (2H, s), 4.76 (2H, s),
 7.21-7.40 (7H, m), 7.50-7.90 (4H, m), 8.55

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

105

(1H, d, J = 7.6 Hz), 12.6 (1H, s)
mass : 368 (M+1) +

以下の実施例 42 から実施例 55 の化合物は、実施例 41 の製法（製造法 B -
5 4）に準じて合成した。

実施例 42

mass : 334 (M+1) +

10 実施例 43

mass : 334 (M+1) +

実施例 44

mass : 348 (M+1) +

15

実施例 45

mass : 348 (M+1) +

実施例 46

20 mass : 336 (M+1) +

実施例 47

mass : 334 (M+1) +

25 実施例 48

mass : 348 (M+1) +

実施例 49

mass : 348 (M+1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

106

実施例 5 0mass : 348 (M+1)⁺5 実施例 5 1mass : 318 (M+1)⁺実施例 5 2mass : 332 (M+1)⁺

10

実施例 5 3mass : 320 (M+1)⁺実施例 5 415 mass : 369 (M+1)⁺実施例 5 5mass : 391 (M+1)⁺

20 以下の実施例 5 6 から実施例 5 9 の化合物は、実施例 2 8 の方法（製造法 B - 1）に準じて合成した。

実施例 5 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.20 (2H, m), 1.79 (4H, m),
2.20 (1H, m), 2.40 (1H, m), 3.79 (2H, d, J=5.
25 6 Hz), 4.97 (1H, t, J=5.6 Hz), 7.39-7.46 (2H,
m), 7.59-7.66 (2H, m), 8.00-8.03 (2H, m), 9.
56 (1H, m), 12.76 (1H, s)
mass : 394 (M+1)⁺

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

107

実施例 5 7

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 20-1. 58 (10H, m), 3. 81 (2H, s), 4. 79 (1H, s), 7. 40-7. 46 (2H, m), 7. 59-7. 67 (2H, m), 8. 07-9. 00 (2H, m), 9. 57 (1
5 H, dd, $J=1. 0\text{Hz}$, 7. 5Hz), 12. 84 (1H, brs)
mass: 408 (M+1)⁺

実施例 5 8

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 31-1. 42 (2H, m), 1. 86
10 -2. 00 (6H, m), 3. 60 (1H, m), 4. 29 (1H, m), 4. 63 (1H, m), 7. 38-7. 44 (2H, m), 7. 61 (1H, m), 7. 65 (1H, t, $J=7. 5\text{Hz}$), 8. 06 (1H, dd, $J=1. 5\text{Hz}$, 7. 5Hz), 8. 17 (1H, dd, $J=1. 0\text{Hz}$, 8. 1Hz), 9. 59 (1H, dd, $J=1. 5\text{Hz}$, 7. 5Hz), 12. 80 (1H, brs)
15 mass: 394 (M+1)⁺

実施例 5 9

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1. 29-1. 47 (3H, m), 1. 70
-1. 86 (2H, m), 2. 03 (1H, m), 3. 95 (1H, m), 4.
20 19 (1H, m), 4. 83 (1H, m), 7. 39-7. 45 (2H, m), 7. 61 (1H, m), 7. 65 (1H, t, $J=8. 1\text{Hz}$), 8. 06 (1H, dd, $J=1. 0\text{Hz}$, 7. 5Hz), 8. 17 (1H, dd, $J=1. 0\text{Hz}$, 8. 1Hz), 9. 60 (1H, dd, $J=1. 0\text{Hz}$, 8. 1Hz), 12. 81 (1H, brs)
25 mass: 394 (M+1)⁺

以下の実施例 6 0 から実施例 6 6 の化合物は、実施例 4 1 の方法（製造法 B-4）に準じて合成した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

108

実施例 6 0

mass : 3 2 0 (M + 1) +

実施例 6 1

5 mass : 4 3 3 (M + 1) +

実施例 6 2

mass : 4 3 7 (M + 1) +

10 実施例 6 3

mass : 4 3 7 (M + 1) +

実施例 6 4

mass : 3 9 2 (M + 1) +

15

実施例 6 5

mass : 3 7 8 (M + 1) +

実施例 6 6

20 mass : 3 6 0 (M + 1) +

以下の実施例 6 7 から実施例 7 5 の化合物は、実施例 2 2 の方法（製造法 A）
に準じて合成した。

25 実施例 6 7

mass : 3 6 4 (M + 1) +

実施例 6 8

mass : 4 2 4 (M + 1) +

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

109

実施例 6 9

mass : 424 (M+1) ⁺

5 実施例 7 0

mass : 374 (M+1) ⁺

実施例 7 1

mass : 374 (M+1) ⁺

10

実施例 7 2

mass : 414 (M+1) ⁺

実施例 7 3

15 mass : 391 (M+1) ⁺

実施例 7 4

mass : 391 (M+1) ⁺

20 実施例 7 5

mass : 404 (M+1) ⁺

以下の実施例 7 6、実施例 7 7 及び実施例 8 1 の化合物は、実施例 2 2 の方法（製造法 A）に準じて合成した。

25

実施例 7 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26-2.06 (8H, m), 3.89-4.81 (3H, m), 7.18-7.38 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=8.0Hz), 7.67 (1H, t, J=8.0Hz), 7.85 (1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

110

H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=8.7\text{ Hz}$), 8.01
(1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.71 (1H, dd, $J=1.0\text{ Hz}$, 7.
8 Hz).

mass : 380 ($M+1$)⁺

5

実施例 77

mass : 426 ($M+1$)⁺

以下の実施例 78 から実施例 80 の化合物は、実施例 14 の方法 (製造法 A) に
10 準じて合成した。

実施例 78

mass : 389 ($M+1$)⁺

15 実施例 79

mass : 360 ($M+1$)⁺

実施例 80

mass : 322 ($M+1$)⁺

20

実施例 81

mass : 426 ($M+1$)⁺

実施例 82

25 3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインド
ール-4-イル)-6-N-メチルピペラジノキノキサリン-2(1H)-オン
実施例 81 の化合物の合成前駆体 1-(2, 4-ジメトキシベンジル)-3-(2
-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4
-イル)-6-ブロモキノキサリノン-2(1H)-オン 30mg、Pd₂(d

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

111

ba)₃ 8mg、BINAP (2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル) 10mg、t-ブトキシナトリウム 17mg、及びN-メチルピペラジン 16mg をテトラヒドロフラン 1ml に加え、封管中 100℃ にて 20 分間加熱した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣にトリフルオロ酢酸 2
 5 ml を加え、封管中 100℃ にて 20 分間加熱した。減圧濃縮後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、10:1) で精製し、実施例 82 の化合物を黄色固体として 1.2mg 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.65-1.81 (4H, m), 1.88
 10 -1.96 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.55 (4H, brs), 3.24 (4H, brs), 4.63 (1H, m), 4.83 (2H, s), 7.29-7.32 (2H, m), 7.43 (1H, d, J=8.0Hz), 7.67 (1H, t, J=8.0Hz), 7.85 (1H, d, J=8.0Hz), 8.48 (1H, d, J=8.0Hz), 12.55 (1H, brs).
 15 mass: 444 (M+1)⁺.

実施例 83

7-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)キノキサリン-
 20 2(1H)-オン
 1) 4-ビニル-2-フルオロニトロベンゼン
 4-クロロ-2-フルオロニトロベンゼン 300mg (1.71mmol)、Pb₂(dba)₃ 236mg (0.228mmol)、トリブチル(ビニル)スズ 333mg (1.14mmol)、トリ-2-フリルホスフィン 212mg (0.
 25 912mmol)、及び塩化リチウム 193mg (4.56mmol) をメチルピロリジノン 5ml に加え、封管中 120℃ にて 1 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルム-メタノールで希釈しセライトろ過した。そのろ液を濃縮後酢酸エチルに溶かし、フッ素化カリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー

(ヘキサノー酢酸エチル、5 : 1) にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として 146 mg 得た。

2) 4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-フルオロニトロベンゼン

- 5 1) のビニル体 146 mg 及び N-(トリメチルシリルメチル)-N-メトキシメチルベンジルアミン 1.12 ml をジクロロメタン 10 ml に加え、0℃に冷却後、トリフルオロ酢酸 0.034 ml を加えた。室温にて 30 分間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物をクロロホルムで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮した。
- 10 得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、80 : 1) にて精製し、標題化合物を淡黄色油状物として 336 mg 得た。

3) 4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)ニトロベンゼン

- 15 2) で得られた化合物 336 mg 及び 4-メトキシベンジルアミン 0.114 ml をメチルピロリジノン 3 ml に加え、封管中 120℃にて 30 分間攪拌した。反応混合物をエーテルで抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して、標題化合物の粗生成物を橙色油状物として 558 mg 得た。

20

4) 4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)アニリン

- 上記で得られた化合物 270 mg をエタノール 20 ml に溶かし、鉄粉 0.5 g を加えた。さらに濃塩酸 0.5 ml を加え、120℃にて 5 分間攪拌した。反応
- 25 混合物をセライトろ過し、クロロホルム-メタノールで洗浄した。そのろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで抽出し、炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール) にて精製し、標題化合物を黄色油状物として 111 mg 得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

113

5) 4) で得られた化合物 13 mg を用い実施例 22 と同様にして反応を行い実施例 83 の化合物を 1.6 mg 得た。

(製造法A)

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.11–1.94 (9H, m), 2.31–2.34 (1H, m), 2.57–2.91 (4H, m), 3.43–3.54 (1H, m), 3.54–3.56 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.67–4.74 (1H, m), 7.07–7.26 (7H, m), 7.29–7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.58 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$).
- 10 mass : 505 ($M+1$) $^+$.

実施例 84

- 7- (ピロリジン-3-イル) -3- (2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1*H*-イソインドール-4-イル) キノキサリン-2 (1*H*) -
15 オン

- 実施例 83-4) で得られた化合物を用い実施例 22-1) と同様にして反応を行い、得られた化合物 8 mg を 1, 2-ジクロロエタン 1 ml に溶かし、0℃にて 1-クロロエチル クロロホルメート 10 μl を加え、その後封管中 110℃
20 にて 1 時間加熱した。反応液を濃縮後、メタノール 1 ml を加え、90℃で 21 時間加熱した。濃縮後得られた残渣にトリフルオロ酢酸 0.8 ml を加え、封管中 120℃にて 10 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、濃縮した後得られた残渣
25 にて精製し、実施例 84 の化合物を 0.52 mg 得た。
- mass : 415 ($M+1$) $^+$.

以下の実施例 85～87 の化合物は、実施例 28 の方法 (製造法 B-1) に準じて合成した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

114

実施例 8 5

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 6 5-1. 7 1 (2H, m), 1. 8 1-1. 8 7 (4H, m), 2. 0 3-2. 1 1 (2H, m), 4. 7 7-4. 8 2 (1H, m), 7. 5 7-7. 6 8 (2H, m), 7. 7 7 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8. 0 7 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 8. 6 1 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$), 9. 6 0 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 12. 9 3 (1H, s).

mass: 365 ($M+1$)⁺.

10

実施例 8 6

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4. 7 7 (2H, q, $J=9.3\text{ Hz}$), 7. 6 3-7. 6 8 (1H, m), 7. 7 3-7. 8 4 (2H, m), 8. 2 1 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8. 6 3-8. 6 5 (1H, m), 9. 6 6 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 13. 0 2 (1H, s).

15

mass: 379 ($M+1$)⁺.

実施例 8 7

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1. 3 5-1. 4 4 (2H, m), 1. 7 9-1. 8 9 (2H, m), 1. 9 0-1. 9 7 (4H, m), 3. 8 0-3. 9 2 (1H, m), 4. 2 4-4. 2 8 (1H, m), 7. 6 5-7. 7 2 (2H, m), 7. 8 1 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8. 1 2 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 8. 6 6 (1H, d, $J=4.5\text{ Hz}$), 9. 6 5 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 12. 9 7 (1H, s), 13. 5 7 (1H, s).

25

mass: 395 ($M+1$)⁺.

実施例 8 8

5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン

− 2 (1H) − オン1) 3 − (3 − ヨード − 2 − フルオロフェニル) − 5 − tert − ブチルジメチルシリルオキシキノキサリン − 2 (1H) − オン

- 5 3 − tert − ブチルジメチルシリルオキシ − 1, 2 − フェニレンジアミン 30.3 g (0.127 mol) のトルエン溶液 400 ml に実施例 24 − 2) で得られたケトエステル 40.9 g (0.127 mol) 及び酢酸 6 ml を加え、1 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮した後、ヘキサンを加えた。得られた固体をろ別し、標題化合物を黄褐色固体として 40.1 g 得た。

2) 3 − (3 − ヨード − 2 − フルオロフェニル) − 1 − (2 − (トリメチルシリル) エトキシメチル) − 5 − ヒドロキシキノキサリン − 2 (1H) − オン

- 上記の化合物 30.0 g (60.5 mmol) 及び 2 − トリメチルシリルエトキシメチルクロリド 13.1 g (78.6 mmol) をテトラヒドロフラン 300 ml に溶かし、0℃にて水素化ナトリウム 3.14 g (60%, 78.6 mmol) を加えた。反応液を室温に昇温後 1 時間攪拌した。反応液を塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン − 酢酸エチル) で精製し、SEM 保護体を淡黄色アモルファスとして 40.2 g 得た。この化合物をテトラヒドロフラン 100 ml に溶かし、室温にて 1.0 M テトラブチルアンモニウムフロリドのテトラヒドロフラン溶液 90 ml を加え 15 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、水及び飽和食塩水で洗浄し、そして、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣を 4 N 塩化水素 − ジオキササン溶液に溶かし、室温にて 30 分間攪拌した。減圧濃縮後クロロホルムを加え不溶物をろ別した。ろ液を濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン − 酢酸エチル) で精製し、tert − ブチルジメチルシリル保護基を脱保護し、標題化合物を淡黄色固体として 14 g 得た。

3) 5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキノキサリン-2 (1H)-オン

- 5 2) で得られた化合物を原料として用い、実施例 38 及び実施例 28-2) ~ 6) に記された方法に準じて誘導化を行い、標題化合物を黄色固体として得た。

4) 3) で得られた化合物を実施例 28-7) の方法により 1-トリメチルシリルエトキシメチル基の脱保護を行い、実施例 88 の化合物を黄色固体として得た。

10 (製造法 B-1)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.65 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$),
 4.73 (1H, d, $J=12.5\text{ Hz}$), 6.81-6.90 (2H, m),
 7.42 (1H, t, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.73 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$),
 8.17 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.67 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$),
 15 11.1 (1H, s), 12.8 (1H, s).
 mass: 394 ($M+1$)⁺.

実施例 89

20 5-メトキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2 (1H)-オン

実施例 88-3) で得られた化合物 (5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]-1-(2-トリメチルシリル)エトキシメチルキノキサリン-2 (1H)-オン) 10mg (22 μmol) のテトラヒドロフラン溶液 1ml にメタノール 50 μl 、トリフェニルホスフィン 17mg (66 μl)、及びジエチル アゾジカルボキシレート 29 μl を加え、室温下 30 分間攪拌した。濃縮後得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル, 2:1) で精製し、黄色油状物 10mg を得た。この化合物を 4N 塩酸

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

117

ジオキサン 1 ml に溶かし、封管中 100℃にて2時間攪拌した。反応液にエーテルを加えて、析出した固体をろ取し、実施例 89 の化合物を黄色固体として 5 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 4.12 (3H, s), 4.62-4.82 (2H, m), 6.95-7.03 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 9.63 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 12.97 (1H, s).

mass: 408 ($M+1$)⁺.

10

実施例 90

5-ベンジルオキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン

15 実施例 88-3) で得られた化合物 (5-ヒドロキシ-3-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] -1-(2-トリメチルシリル) エトキシメチルキノキサリン-2 (1H) -オン) を用い、実施例 89 の方法に準じて目的化合物を得た。

20 mass: 484 ($M+1$)⁺.

以下の実施例 91~94 の化合物は実施例 88 及び 89 の方法に準じて合成した。

実施例 91

mass: 380 ($M+1$)⁺.

25

実施例 92

mass: 471 ($M+1$)⁺.

実施例 93

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

118

mass : 410 (M+1)⁺.

実施例 9 4

mass : 500 (M+1)⁺.

5

以下の実施例 9 5～9 7 の化合物は、実施例 2 8 の方法（製造法 B-1）に準じて合成した。

実施例 9 5

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 68-1. 77 (2H, m), 1. 8
10 8-1. 98 (4H, m), 2. 08-2. 13 (2H, m), 4. 81-4.
86 (1H, m), 7. 70 (1H, t, J=7. 8Hz), 8. 08 (1H,
d, J=5. 4Hz), 8. 14 (1H, d, J=7. 5Hz), 8. 57 (1
H, d, J=5. 4Hz), 8. 78 (1H, s), 9. 66 (1H, d, J
=7. 8Hz), 13. 11 (1H, brs) .
15 mass : 365 (M+1)⁺.

実施例 9 6

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 69-1. 73 (2H, m), 1. 9
0-2. 12 (6H, m), 4. 79-4. 88 (1H, m), 7. 49 (1H,
20 d, J=6. 0Hz), 7. 70 (1H, t, J=7. 5Hz), 8. 13 (1
H, d, J=7. 8Hz), 8. 63 (1H, d, J=6. 3Hz), 9. 45
(1H, s), 9. 56 (1H, d, J=7. 8Hz), 13. 50 (1H, b
rs) .
mass : 365 (M+1)⁺.

25

実施例 9 7

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1. 70-1. 76 (2H, m), 1. 9
0-2. 00 (4H, m), 2. 07-2. 14 (1H, m), 4. 83-4.
88 (1H, m), 7. 48-7. 52 (1H, m), 7. 70 (1H, t, J

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

119

= 7.8 Hz), 8.10 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.52 (1H, d, J=7.5 Hz), 8.63 (1H, d, J=4.5 Hz), 9.69 (1H, d, J=7.8 Hz), 13.29 (1H, s).

mass : 365 (M+1)⁺.

5

実施例 98

7-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1,2-ベンズイソチアゾール-7-イル)キノキサリン-2(1H)-オン

- 10 実施例 83-4) で得られた化合物 (4-(N-ベンジル-3-ピロリジニル)-2-(4-メトキシベンジルアミノ)アニリン) を用い、実施例 88 に準じた方法で目的化合物を合成した。

(製造法 B-1)

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21-2.46 (10H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.44-3.51 (2H, m), 4.14-4.33 (2H, m), 4.42-4.59 (1H, m), 4.81-4.86 (3H, m), 9.55-9.64 (1H, m), 12.78 (1H, s), 13.59 (1H, s).

mass : 523 (M+1)⁺.

20

実施例 99

実施例 98 の化合物を用い実施例 84 の方法に準じて目的化合物を合成した。

- ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.21-2.41 (10H, m), 3.50-3.69 (2H, m), 3.79-3.85 (2H, m), 3.99-4.09 (1H, m), 4.70-4.90 (1H, m), 7.15-7.22 (1H, m), 7.30-7.39 (1H, m), 7.56 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.85-8.01 (2H, m), 9.46-9.54 (1H, m).

実施例 100

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

120

実施例 98 の方法に準じて目的化合物を合成した（製造法 B-1）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.00–3.20 (2H, m), 3.20–3.40 (2H, m), 3.60–3.75 (2H, m), 4.19–4.28 (1H, m), 4.80–5.00 (1H, m), 7.30–7.75 (3H, m), 7.80–8.20 (2H, m), 9.48–9.60 (1H, m), 13.40 (1H, s) .
mass: 515 (M+1)⁺.

以下の実施例 101～106 の化合物はそれぞれ実施例 98 及び実施例 99 の方法に準じて合成した（製造法 B-1）。

実施例 101

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.78–1.90 (1H, m), 2.22–2.45 (1H, m), 2.45–2.59 (1H, m), 2.78–2.87 (1H, m), 2.87 (1H, t, J=9.0Hz), 3.16–3.50 (2H, m), 3.66 (1H, d, J=5.4Hz), 4.72 (1H, d, J=9.3Hz, 18.9Hz), 7.21–7.40 (6H, m), 7.45–7.68 (1H, m), 7.69 (1H, t, J=7.5Hz), 8.01–8.14 (2H, m), 9.54 (1H, t, J=6.0Hz) .
mass: 537 (M+1)⁺.

実施例 102

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.99–2.03 (1H, m), 3.09–3.38 (2H, m), 3.45–3.56 (2H, m), 3.56–3.70 (2H, m), 4.72 (1H, dd, J=9.6Hz, 19.5Hz), 7.27 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.4Hz), 7.68 (1H, t, J=7.8Hz), 8.04–8.10 (2H, m), 9.44–9.53 (1H, m), 9.52 (1H, d, J=7.5Hz), 12.90 (1H, s) .

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

121

mass : 447 (M+1)⁺.

実施例 103

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.16-1.96 (10H, m), 2.
5 10-2.27 (2H, m), 2.80-3.17 (2H, m), 3.21-3.
53 (4H, m), 4.74 (1H, dd, J=8.4Hz, 17.7Hz),
7.32-7.44 (1H, m), 7.71 (1H, t, J=7.5Hz), 8.
05-8.17 (2H, m), 9.54-9.57 (1H, m), 12.80 (1
H, brs) .
10 mass : 529 (M+1)⁺.

実施例 104

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.22-1.99 (9H, m), 1.9
9-2.35 (2H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 2.87 (1H,
15 t, J=8.4Hz), 2.77-2.90 (1H, m), 3.31-3.67
(3H, m), 4.23-4.32 (1H, m), 4.68 (1H, brs), 7.
20-7.46 (7H, m), 7.63 (1H, t, J=8.1Hz), 8.0
2-8.09 (2H, m), 9.54 (1H, d, J=8.1Hz), 12.7
8 (1H, brs) .
20 mass : 553 (M+1)⁺.

実施例 105

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.82-2.05 (6H, m), 2.0
5-2.57 (5H, m), 3.01-3.66 (4H, m), 4.24-4.
25 31 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=6.6Hz),
7.60-7.64 (1H, m), 8.02-8.11 (1H, m), 8.
12 (1H, d, J=8.4Hz), 9.31-9.53 (2H, m), 9.5
4 (1H, d, J=6.3Hz), 12.87 (1H, brs) .
mass : 463 (M+1)⁺.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

122

実施例 106

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.17–1.96 (9H, m), 2.22–2.49 (2H, m), 3.38–3.58 (2H, m), 4.24–4.28 (1H, m), 4.67–4.68 (1H, m), 7.28–7.41 (2H, m), 7.63 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.02–8.10 (2H, m), 9.54 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 12.77 (1H, brs).
mass : 545 ($M+1$)⁺.

10 実施例 107

3-[3-オキソ-2-[2, 2, 2-トリフルオロ-1-(ヒドロキシメチル)エチル]-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]キノキサリン-2 (1H)-オン

1) 2-アミノ-3, 3, 3-トリフルオロプロパノール

15 3, 3, 3-トリフルオロピルビン酸エチル 7.22 g (42.4 mmol) のエタノール溶液 50 ml に、N-メチルヒドロキソルアミン塩酸塩 3.90 g (46.7 mmol) 及び酢酸ナトリウム 3.83 g (46.7 mmol) を加え、室温下終夜攪拌した。不溶物をろ別後、減圧濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶かし、リチウムアルミニウムヒドリドを過剰量加え、2時間加熱還流した。室温に冷却後、硫酸ナトリウムを加え、30分間攪拌し、フッ素化カリウム水溶液をさらに加え30分間攪拌した。反応混合物をセライトろ過し、減圧濃縮して標題化合物を得た。

25 2) 上記のアミノアルコール 269 mg (2.08 mmol) のジクロロメタン溶液 10 ml にイミダゾール及びt-ブチルジメチルシリルクロリドを小過剰加え、室温下1時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加えた後、水で分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して、シリル保護体を黄色油状物として得た。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

123

3) 2) で得られたアミンを原料として用い実施例 28 と同様の反応を行い、実施例 107 の化合物を黄色粉体として得た。

(製造法 B-1)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.02–4.18 (2H, m), 5.1
 5 9–5.26 (1H, m), 7.02–7.07 (1H, m), 7.22–7.
 23 (1H, m), 7.26–7.36 (1H, m), 7.60 (1H, t, J
 =7.5 Hz), 7.88 (1H, d, J =6.6 Hz), 7.98 (1H, d
 d, J =1.5 Hz, 7.5 Hz), 9.92 (1H, brs).
 mass: 408 ($M+1$)⁺.

10

実施例 108

実施例 28 と同様にして目的化合物を合成した (製造法 B-1)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.78 (2H, t, J =16.2 Hz),
 7.40–7.46 (2H, m), 7.62 (1H, t, J =7.9 Hz), 7.
 15 72 (1H, t, J =7.2 Hz), 8.14–8.30 (2H, m), 9.6
 0 (1H, d, J =7.4 Hz), 12.78 (1H, brs).
 mass: 428 ($M+1$)⁺.

実施例 109

20 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロイソチアゾロ [4,
5-b] ピリジン-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン

1) エチル (3-フルオロ-2-ヨードピリジン-4-イル) オキソアセテ-
ト

ジイソプロピルアミン 390 μl (2.78 mmol) のテトラヒドロフラン溶
 25 液 10 ml に -78°C にて n -ブチルリチウム (1.59 M ヘキサン溶液) 1.
 75 ml (2.78 mmol) を加え、 0°C に昇温後 30 分間攪拌した。再び
 -78°C に冷却し、P. Rocca (Tetrahedron 49, 49–64 (1
 993) らの方法に従って合成した 3-フルオロ-4-ヨードピリジン 500 m
 g (2.24 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 4 ml を加えて、1.5 時間

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

124

- 5 攪拌した。この反応液をシュウ酸ジエチル 900 μ l (6.63 mmol) のテ
トロヒドロフラン溶液 10 ml に -78℃ にて攪拌下滴下し、室温まで昇温させ、
20 分間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムにて
抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、得られた残渣をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル、3：2）で精製し、標
題化合物を 659 mg を得た。

2) 上記のケトエステルを用い、実施例 28 の方法と同様にして反応を行い実施
例 109 の化合物を黄色固体として得た。

10 (製造法 B-1)

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.70-1.78 (2H, m), 1.85
-2.00 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 4.87 (1H,
m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.66 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$),
8.13 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.90 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$),
15 9.28 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 12.99 (1H, brs).
mass: 365 ($M+1$)⁺.

実施例 110

- 20 3-(2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾー
ル-7-イル)-5-ヒドロキシキノキサリン-2 (1H)-オン

- 1) 3-(3-ヨード-2-フルオロフェニル)-1-(2-(トリメチルシリ
ル)エトキシメチル)-5-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ)
キノキサリン-2 (1H)-オン
25 実施例 88-2) で得られた化合物 (3-(3-ヨード-2-フルオロフェニル)
-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-5-ヒドロキシキノキサ
リン-2 (1H)-オン) 7.0 g のテトロヒドロフラン溶液 100 ml に 2-
トリメチルシリルエトキシメチルシクロリド 3.2 g を加えた後、0℃ にて水素化
ナトリウム 760 mg (60%) を加え、室温で昇温させた後 1 時間攪拌した。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

125

反応液を塩化アンモニウム水溶液に加えた後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、10 : 1）で精製し、標題化合物を淡黄色アモルファスとして8.8 g得た。

5

2) 2-フルオロ-3-[3-オキソ-4-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチル)-3,4-ジヒドロ-8-(2-(トリメチルシリル)エトキシメチルオキシ)キノキサリン-2-イル]安息香酸

1) で得られた化合物を用い、実施例28-2)の方法によりベンゼン環3位に
10 メトキシカルボニル基を導入した後、定法により加水分解して標題化合物を得た。

3) 2) で得られたカルボン酸誘導体264 mg (0.471 mmol) のジクロロメタン溶液5 ml にトリエチルアミン150 μ l 及びジメチルクロロイミダゾリウムクロリド100 mg を加え10分間攪拌した後、N-tert-ブトキシカル
15 ボニルシクロペンチルヒドラジン112 mg を加え、室温下2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、水及び1 N塩酸で洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、そして、減圧濃縮して、黄色油状物を得た。この化合物を4 N塩酸-ジオキサンを
20 用いBOC基及び5位SEM基の脱保護を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、シクロペンチルヒドラジン誘導体を黄色固体として得た。この誘導体をジメチルホルムアミド5 ml に溶かし、封管中120℃にて2時間加熱した。反応液をヘキサン-酢酸エチル(1 : 1) 溶媒に加え、水、炭酸水素ナトリウム水溶液、及び塩化アンモニウム水溶液にて洗浄し、無水硫酸
25 マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して、黄色固体70 mg を得た。定法により4 N塩酸ジオキサン中加熱して1位SEM基の脱保護を行い、実施例11の化合物を13 mg 得た。

(製造法B-2 b)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.63-2.04 (8H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 6.79-6.84 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.38 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.82 (1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

126

H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.21 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 10.52 (1H, brs), 12.61 (1H, brs) .

mass : $(M+1)^+$.

- 5 以下の実施例111～113の化合物は実施例110の方法に準じて目的化合物を合成した（製造法B-2b）。

実施例111

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.47 (3H, s), 6.75-6.85 (2H, m), 7.26 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.35-7.43 (10 H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.99 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 10.51 (1H, brs), 12.60 (1H, brs) .

mass : 309 $(M+1)^+$.

実施例112

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.50 (3H, s), 4.98 (2H, s), 7.15-7.58 (4H, m), 7.52 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 11.70 (1H, brs), 12.82 (1H, brs) .

mass : 323 $(M+1)^+$.

20

実施例113

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.74 (3H, s), 3.45 (3H, s), 7.20-7.30 (3H, m), 7.46 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 9.02 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 25 10.22 (1H, brs), 12.73 (1H, brs) .

mass : 307 $(M+1)^+$.

実施例114

9-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-3, 4-ジヒ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

127

ドロ-1, 4-ベンゾキサゼピン-5 (2H) -オン

1) 2, 6-ジブロモフェノール 5.00 g のテトラヒドロフラン溶液 50 ml に -78℃ にて n-ブチルリチウム 12.5 ml (1.6 M ヘキサン溶液) を攪拌しながら加え、0℃ に昇温した。反応液に 2-トリメチルシリルエトキシメチルクロリド 3.86 ml を加えて、室温にて攪拌した。この反応混合物を、-78℃ 下 n-ブチルリチウム 13.6 ml を加えたテトラヒドロフラン溶液 50 ml に滴下して加え、同温にてさらに 20 分間攪拌した。この反応混合物を、-78℃ 下 シュウ酸ジエチル 8.10 ml のテトラヒドロフラン溶液 50 ml に攪拌しながら加え、室温に昇温後 30 分攪拌を続けた。反応液を塩化アンモニウム水溶液に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を塩化アンモニウム及び水で洗浄し、そして、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮後、ケトエステル誘導体を 7.54 g 得た。

2) 上記化合物 7.54 g のトルエン溶液 50 ml に 1, 2-フェニレンジアミン 2.3 g 及び酢酸 1 ml を加え、1 時間加熱還流した。0℃ にて反応混合物にエーテルを加えて得られた固体をろ取し、キノキサリノン誘導体を 1.91 g 得た。この化合物をテトラヒドロフラン 500 ml に溶かし、室温にて水素化ナトリウム (60%, 1.0 g) 及び 2-トリメチルシリルエトキシメチルクロリド 8.6 ml を加え、1 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出し、有機層を水及び塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、そして、減圧濃縮して SEM 基保護体を得た。

3) 2) で得られた化合物をジメチルホルムアミド 20 ml -メタノール 20 ml 混合溶媒に溶かし、炭酸水素ナトリウム 1.26 g を加えて、系内を窒素置換した。窒素気流下、酢酸パラジウム (II) 250 mg 及び 1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン 920 mg を反応液に加えた後、系内を一酸化炭素 (4 atm) で置換した。反応液を 100℃ にて 17 時間加温した。室温に戻した後セライトろ過し、ろ液に酢酸エチルを加えた。有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧濃縮した。得られた残渣を酸処理後、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

128

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、2'-ヒドロキシ-3'-メトキシカルボニル誘導体を1.59 g得た。

4) 3) の化合物1.19 gをテトラヒドロフラン-メタノール溶媒中1 N水酸化ナトリウム水溶液にて加水分解して、2'-ヒドロキシ-3'-カルボキシ誘導体1.05 gを得た。

5) 4) の化合物20 mgのクロロホルム溶液1.5 mlに、1-アミノ-2-エタノール、1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水和物及び1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩をそれぞれ小過剰量加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、アミド誘導体13.2 mgを得た。

6) 5) の化合物13.2 mgのクロロホルム溶液1 mlにアゾジカルボン酸ジエチル及びトリフェニルホスフィンを小過剰量加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、ベンゾテトラヒドロオキセピノン誘導体9.5 mgを得た。

7) 6) の化合物8.0 mgを用い、定法により4 N塩酸ジオキサンの1-S EM基の脱保護を行い、実施例114の化合物を1.2 mg得た。

（製造法C）

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.65 (2H, q, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.78 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.02 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.31-7.37 (2H, m), 7.57 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 9.21 (1H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 12.62 (1H, brs) .

mass : 308 ($M+1$)⁺.

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

129

実施例 1 1 5

9-(3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-5H-1, 4-ベンゾジアゼピン-5-オン

- 1) 実施例 1 1 4-4) の化合物及びN-tert-ブトキシカルボニルエチレンジアミンを原料に用い、実施例 1 1 4-5) と同様に反応してアミド誘導体を得た後、塩酸-メタノールにてBOC基を除去してアミド誘導体を合成した。
- 2) 1) のアミド誘導体 53mg のジメチルホルムアミド溶液 5ml にジイソプロピルエチルアミン 40 μ l を加え、封管中 120℃ 終夜加熱した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製し、ベンゾテトラヒドロジアゼピノン誘導体を 13mg 得た。

- 3) 2) の化合物 13mg を 4N 塩酸ジオキサンのにて定法により 1-SEM 基を除去し、シリカゲル薄層クロマトグラフィーにて精製後、実施例 1 1 5 の化合物を 3.9mg 得た。

(製造法 B-5)

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.25-3.45 (4H, m), 6.55 (1H, brs), 6.74 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 7.24-7.33 (2H, m), 7.47-7.52 (2H, m), 7.77-7.79 (2H, m), 8.09 (1H, brs), 12.39 (1H, brs) .
- mass: 307 ($M+1$) $^+$.

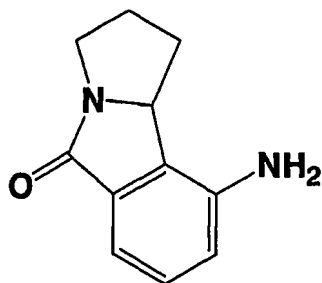
参考例 1

- 9-アミノ-1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

130



1) 1-(2-クロロ-3-ニトロベンゾイル) ピロール

2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 2 g (10.0 mmol) と塩化チオニル (3
 5 0 ml) を室温にて混合し、反応液に 4-ジメチルアミノピリジン 122 mg (1.00 mmol) を加え、反応液を 12 時間還流した。反応液を濃縮し酸クロライドの粗生成物を得た。ピロール 3.5 ml (50.0 mmol) とトリエチルアミン 7.0 ml (50.0 mmol) の塩化メチレン (80 ml) 溶液に上記酸クロライドを室温にて加え、反応液を同温度にて 6 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、
 10 そして、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル、1:0~7:3) にて精製し、標題化合物を黄色油状物として 2.43 g を得た。

15 2) 9-ニトロ-5H-ピロロ[2,1-a]イソインドール-5-オン

1) で得られた黄色油状物 2.40 g (9.60 mmol) のジメチルアセトアミド (180 ml) 溶液に酢酸カリウム 1.80 g (19.2 mmol) を加えて、系内を窒素で置換した。反応液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 1.10 g (0.960 mmol) を室温で加え、130℃で反応液を 1 晩
 20 攪拌した。反応液を酢酸エチル-エーテル (1:2) で希釈し、有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥後濾過し、そして、濃縮して、粗生成物を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-クロロホルム、1:0~1:1) で精製し、標題化合物を褐色固体として 2.24 g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 6.34 (1H, t, $J=3.2\text{ Hz}$), 7.1

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

131

0 (1H, dd, J=3.3 Hz, 0.85 Hz), 7.21 (1H, m), 7.35 (1H, dd, J=8.3 Hz, 7.3 Hz), 7.94 (1H, dd, J=7.3 Hz, 1.0 Hz), 8.28 (1H, dd, J=8.5 Hz, 1.0 Hz).

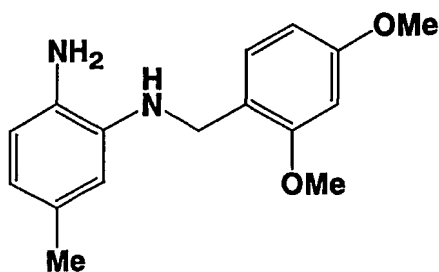
5

3) 2) で得られたの化合物 2.24 g のメタノール-テトラヒドロフラン (1 : 1) 80 ml 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 0.200 g を室温で加え、反応液を水素気流下、室温にて 12 時間攪拌した。不溶物をセライト濾過し、その濾液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール、1 : 0 ~ 98 : 2 ~ 95 : 5) にて精製し、参考例 1 の化合物を褐色固体として 1.03 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.80-0.93 (1H, m), 2.10-2.30 (2H, m), 2.43-2.51 (1H, m), 3.18-3.24 (1H, m), 3.38-3.47 (1H, m), 4.50 (1H, dd, J=10 Hz, 5.5 Hz), 5.34 (2H, s), 6.72 (1H, d, J=7.9 Hz), 6.76 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, t, J=7.6 Hz).

20 参考例 2

2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)-4-メチルアニリン



25 3-フルオロ-4-ニトロトルエン 0.832 g の 1-メチル-2-ピロリジノ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

132

ン溶液 5.0 ml に 2, 3-ジメトキシベンジルアミン 1.05 g 及び炭酸カリウム 1.52 g を加え、120℃にて反応液を 4 時間攪拌した。反応液にエーテルを加え、有機層を水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後濾過した。濾液を減圧濃縮して得られた黄色油状物をエタノール 100 ml に溶かし、
 5 水 50 ml、飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml 及び鉄粉 3.52 g を加え、激しく攪拌しながら反応液を 3 時間加熱還流した。不溶物を濾別後、濾液を減圧濃縮した。残渣をクロロホルムに溶かし、有機層を水及び飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル、3:1~2:1）にて精製し、更に酢酸エチル-ヘキサンより再結晶して標題化合物を 0.980 g
 10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.63-1.99 (m, 6H), 1.97-2.11 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 3.
 15 32 (brs, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 4.21 (s, 1H), 4.57-4.88 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 6.35 (dd, 1H, $J=8.3$ Hz, 2.2 Hz), 6.43-6.60 (m, 4H), 6.52 (d, 1H, $J=2.1$ Hz), 6.62 (d, 1H, $J=7.5$ Hz), 6.96 (d, 1
 20 H, $J=8.2$ Hz), 7.13-7.30 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J=7.7$ Hz), 7.58 (t, 1H, $J=8.1$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J=8.2$ Hz), 7.94 (dd, 1H, $J=1.58$ Hz, 7.7 Hz), 8.63 (d, 1H, $J=8.0$ Hz)。

25 産業上の利用可能性

本発明によれば、本発明化合物は、がん細胞に対して顕著な増殖阻止作用を示すことから、がん患者の治療を目的とする新規 Cdk4 及び／又は Cdk6 阻害剤を提供することができる。

特許出願人 萬有製薬株式会社

は、もう 1 個の R_w 及び W_n と一緒に、 C_5-C_8 シクロアルキル基を形成してもよい) を示し、

R_1 は、水素原子を示すか；

- 5 或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、〈置換基群 α 〉より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有していてもよい）を示すか；

- 10 或いは、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、〈置換基群 α 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換基を、1 個若しくは 2 個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか；

- 15 或いは、〈置換基群 β 〉より選択される N、S 若しくは O を少なくとも 1 個含む 5 員環若しくは 6 員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び〈置換基群 β 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で 1 個若しくは 2 個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1 個若しくは 2 個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、
- 20

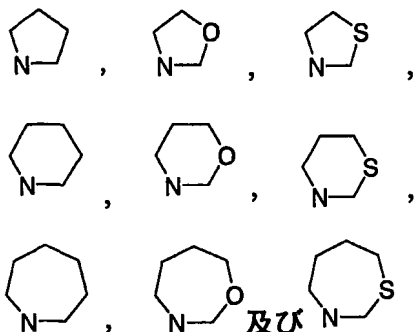
R_2 は、水素原子又は低級アルキル基（該低級アルキル基は、水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有していてもよい）を示すか；

- 25 或いは、 $n = 0$ のとき、結合する Z、Y 及び R_1 とともに、Y 及び／又は Z とは異なる原子であって S 及び O からなる群より選択されるヘテロ原子を少なくとも 1 種を包含してもよい、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

135



- からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基（該飽和脂肪族複素環基は、＜置換基群 α ＞より選択される置換基、並びに／又は、低級アルキル基、低級アルケニル基、アリール基及びアラルキル基からなる群より選択
- 5 される置換基〔該置換基は、＜置換基群 α ＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい〕を、1個若しくは2個以上有してもよい）を形成し（但し、ZがCを示すとき、Zは、 R_2 と一緒にあって、COを形成し；また、ZがS又はOを示すとき、Zは、 R_2 と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する）、
- 10 R_3 及び R_4 は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、若しくはアミノ基、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示し、
- 15 R_5 及び R_6 は、同一又は異なって、水素原子；
＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞より選択される置換基；
式： $Y_1-W-Y_2-R_p$
{ここで、
 R_p は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基〔該低級アルキル基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は該アリール基は、＜置換基群 α ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1
- 20 個若しくは2個以上有してもよい〕を示すか；或いは、＜置換基群 δ ＞より選択される芳香族複素環基又は＜置換基群 ε ＞より選択される脂肪族複素環基を示し、

Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N R_q、SO₂NR_q、N (R_q) SO₂NR_r、N (R_q) SO₂、CH (OR_q)、C ONR_q、N (R_q) CO、N (R_q) CONR_r、N (R_q) COO、N (R_q) C SO、N (R_q) COS、C (R_q) =CR_r、C≡C、CO、CS、OC (O)、
 5 OC (O) NR_q、OC (S) NR_q、SC (O)、SC (O) NR_q又はC (O) O (ここで、R_q及びR_rは、水素原子、低級アルキル基、アリール基又はアラルキル基を示す) を示し、

Y₁及びY₂は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低級アルキレン基を示す} ；

10 或いは、C₃－C₈シクロアルキル基、C₅－C₈シクロアルケニル基及びアリール基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C₃－C₈シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又はC₃－C₈シクロアルキル基を有していてもよい）、

15 又は<置換基群β>より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C₃－C₈シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又はC₃－C₈シクロアルキル基を有していてもよい）を示し、

20 ここで、<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>、及び<置換基群ε>は、下記の通りである。

<置換基群α>：

水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級
 25 アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルス

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

137

ルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基

<置換基群 β > :

- 5 ピロリル基、ピロリジニル基、チエニル基、フリル基、チアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基

<置換基群 γ > :

- 10 ヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基

<置換基群 δ > :

- 15 イミダゾリル基、イソオキサゾリル基、イソキノリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、インドリル基、インドリジニル基、イソチアゾリル基、エチレンジオキシフェニル基、オキサゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、キノキサリニル基、キノリル基、ジヒドロイソインドリル基、ジヒドロインドリル基、チオナフテニル基、ナフチリジニル基、フェナジニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾフラニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、チエニル基、ピロリル基、フリル基、フラザニル基、トリアゾリル基及びメチレンジオキシフェニル基

<置換基群 ϵ > :

- 25 イミダゾリジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピペラジニル基、ピペリジニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、モルホリノ基、テトラヒドロキノリニル基及びテトラヒドロイソキノリニル基

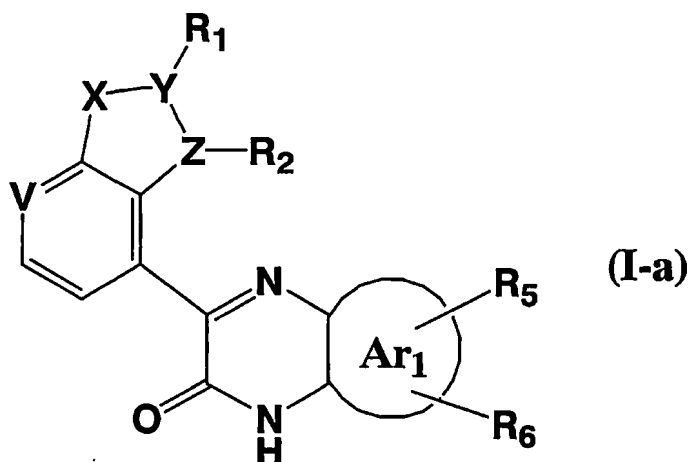
〕で表される化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

138

2. 該ピラジノン誘導体が、式 (I-a) :



(式中、 Ar_1 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 R_1 、 R_2 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、
5 請求項1と同義である)で表される、請求項1記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

3. <置換基群 α >が、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシ基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、及び低級アルキルカルボニルオ
10 キシ基であり、

<置換基群 β >が、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピペリジニル基、及びモルホリニル基であり、かつ、

<置換基群 γ >が、ヒドロキシ低級アルキル基及びハロ低級アルキル基である、
請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

15

4. Ar_1 が、フェニル基、ピリジニル基、又はピリミジニル基であり、

R_5 及び R_6 が、同一又は異なって、水素原子；

<置換基群 α >及び<置換基群 γ >から選択される置換基；

式： $Y_1-W-Y_2-R_p$ (ここで、 R_p は、低級アルキル基又はフェニル基 {該フェニル基は、<置換基群 α >より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい} であり、 W は、単結合、酸素原子、又はスルホニ
20 ル基であり、 Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基で

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

139

ある) ;

又は、〈置換基群 β 〉より選択されるNを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環（該脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_6-C_6 シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換される低級アルキル基；又は C_6-C_6 シクロアルキル基を有していてもよい）である、請求項3記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

5. Xが、COであり、かつ、Yが、Nである、請求項4記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10

6. R_1 が、低級アルキル基（該低級アルキル基は、〈置換基群 α 〉より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）であるか；

或いは、 C_6-C_6 シクロアルキル基、 C_6-C_6 シクロアルケニル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、〈置換基群 α 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか；

20 或いは、〈置換基群 β 〉より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、フェニル基及び〈置換基群 β 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環
25 で置換される低級アルキル基である、請求項5記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

7. Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、CHである、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

140

8. Zが、N、S、又はOであり、かつ、Vが、Nである、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

5 9. Zが、CHであり、Vが、CHであり、かつ、R₂が、水素原子である、請求項6の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10. Zが、R₂と一緒に形成し、かつ、Vが、CHである、請求項6記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

10

11. Ar₁が、フェニル基又はピリジル基であり；

Xが、COであり；Yが、Nであり；Zが、N又はSであり；Vが、CHであり；

15 R₁が、低級アルキル基（該低級アルキル基は、＜置換基群α＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい）であるか；

或いは、C₆-C₆シクロアルキル基及びフェニル基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、＜置換基群α＞より選択される置換基、並びに／又は、＜置換基群α＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基であるか；

20 或いは、＜置換基群β＞より選択されるNを少なくとも1個含む芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、＜置換基群α＞より選択される置換基、並びに／又は、フェニル基及び＜置換基群β＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい）、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基であり； かつ、

R₆及びR₆が、同一又は異なって、水素原子；

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

141

＜置換基群 α ＞及び＜置換基群 γ ＞から選択される置換基；

式： $Y_1-W-Y_2-R_p$

（ここで、

R_p は、低級アルキル基又はフェニル基（該フェニル基は、＜置換基群 α ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）であり、

W は、単結合又は酸素原子であり、

Y_1 及び Y_2 は、同一又は異なって、単結合又は低級アルキレン基である）；又は＜置換基群 β ＞より選択される N を少なくとも1個含む5員環若しくは6員環の脂肪族複素環（該脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_5-C_6 シクロアルキル基若しくはフェニル基で置換された低級アルキル基；又は C_5-C_6 シクロアルキル基を有していてもよい）である、請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

12. ＜置換基群 α ＞が、水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、カルボキシル基、カルバモイル基、低級アルカノイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ヒドロキシイミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルホニル基及びスルファモイル基であり、

＜置換基群 β ＞が、ピロリル基、ピロリジニル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基及びモルホリニル基であり、かつ、

＜置換基群 γ ＞が、ヒドロキシ低級アルキル基、ハロ低級アルキル基、カルバモイル低級アルキル基、アミノ低級アルキル基、低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級アルキルアンモニオ低級アルキル基である、

請求項11記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

142

1 3. 該ピラジノン誘導体が、

9 - (3-オキソ-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル) -1, 2, 3,

9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン、

5 9 - (3-オキソ-6, 7-ジメチル-3, 4-ジヒドロキノキサリン-2-イル) -1, 2, 3, 9b-テトラヒドロ-5H-ピロロ[2, 1-a]イソインドール-5-オン、

3 - (2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル) -7-メチルキノキサリン-2 (1H) -オン、

10 3 - (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、

3 - (2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、

15 3 - (2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、

7 - (1-ベンジルピロリジン-3-イル) -3 - (2-シクロペンチル-1-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、

20 3 - (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド[2, 3-b]ピラジン-2 (1H) -オン、
5-ヒドロキシ-3 - [2- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、

25 5-ヒドロキシ-3 - [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、

3 - (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド[3, 4-b]ピラジン-3 - (4H) -オン、

WO 02/02550

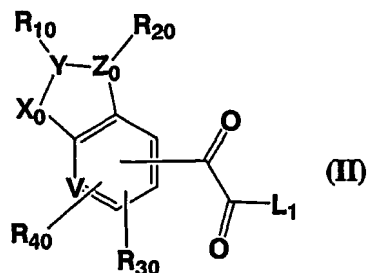
PCT/JP01/05545

143

- 3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル) ピリド [2, 3-b] ピラジン-3- (4H) -オン、
7- (ピロリジン-3-イル) -3- [2- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル]
- 5 キノキサリン-2 (1H) -オン、
3- [3-オキソ-2- (2, 2, 2-トリフルオロ-1- (ヒドロキシメチル) エチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-7-イル] キノキサリン-2 (1H) -オン、
3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロイソチアゾロ [4,
- 10 5-b] ピリジン-7-イル) キノキサリン-2 (1H) -オン、又は
3- (2-シクロペンチル-3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インダゾール-7-イル) -5-ヒドロキシキノキサリン-2 (1H) -オンである、請求項2記載の化合物又はその医薬上許容される塩若しくはエステル。
- 15 14. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項1ないし13いずれか1項記載のピラジノン誘導体1種以上を有効成分として含むことを特徴とする、医薬組成物。
- 20 15. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項1ないし13いずれか1項記載のピラジノン誘導体1種以上を有効成分として含むことを特徴とする、Cdk4及び/又はCdk6阻害剤
- 25 16. 薬学的に許容できる担体又は希釈剤と一緒に、請求項1ないし13いずれか1項記載のピラジノン誘導体1種以上を有効成分として含むことを特徴とする、抗がん剤。
17. 請求項1記載の一般式(I) で表されるピラジノン誘導体 (n=0の場合) の製造方法であって、
* 一般式(II) :

PCT/JP01/05545

144



〔式中、

X₀は、CO、SO、SO₂又はNCOR₀（ここで、R₀は、水素原子、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基〔該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、及びスルファモイル基からなる群から選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示す）を示し、

Yは、CH又はNを示し、

10 Z_0 は、CH、C、N、S又はO（ここで、 Z_0 がCを示すとき、 Z_0 は、 R_{20} と一緒にあって、COを形成し； また、 Z_0 がS又はOを示すとき、 Z_0 は、 R_{20} と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する）を示し（但し、 X_0 がCOであって、Y及び Z_0 が同時にCHの場合を除く）、

Vは、CH又はNを示し、

15 L₁は脱離基を示し、

R_{10} は、水素原子を示すか；

或いは、低級アルキル基、低級アルケニル基又は低級アルキニル基（該低級アルキル基、該低級アルケニル基又は該低級アルキニル基は、＜置換基群 α_0 ＞より選択される同一若しくは異なる置換基を 1 個若しくは 2 個以上有していてもよい）を示すか；

或いは、 C_3-C_8 シクロアルキル基、 C_5-C_8 シクロアルケニル基及びアリール基より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは芳香族環状置換基は、＜置換基群 α_0 ＞より選択される置換基、並びに／又は、＜置換基群 α_0 ＞より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基及び低級アルケニル基からなる群より選択される置換

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

145

基を、1個若しくは2個以上有してもよい)、又は該脂肪族若しくは芳香族環状置換基で置換される低級アルキル基を示すか;

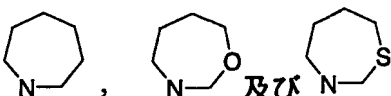
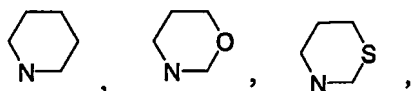
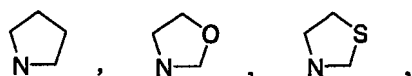
或いは、〈置換基群 β 〉より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環(該芳香族若しくは脂

- 5 肪族複素環は、〈置換基群 α 〉より選択される置換基、並びに／又は、アリール基及び〈置換基群 β 〉より選択される同一若しくは異なる置換基で1個若しくは2個以上置換されてもよい低級アルキル基を、1個若しくは2個以上有していてもよい)、又は該芳香族若しくは脂肪族複素環で置換される低級アルキル基を示し、

- 10 R_{20} は、水素原子又は低級アルキル基(該低級アルキル基は、保護されていてもよい水酸基、シアノ基及び低級アルコキシ基からなる群より選択される同一若しくは異なる置換基を1個若しくは2個以上有してもよい)を示すか;

或いは、 $n=0$ のとき、結合する Z_0 、Y及び R_{10} とともに、Y及び／又は Z_0 とは異なる原子であってS及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を少なく

- 15 とも1種を包含してもよい、



からなる群より選択される5員環ないし7員環の飽和脂肪族複素環基(該飽和脂肪族複素環基は、〈置換基群 α_0 〉より選択される置換基、並びに／又は、低級

アルキル基、低級アルケニル基、アリール基、及びアラルキル基からなる群より

- 20 選択される置換基{該置換基は、〈置換基群 α_0 〉より選択される同一若しくは異なる1個若しくは2個以上の置換基で置換されていてもよい}を、1個若しくは2個以上を有していてもよい)を形成し(但し、 Z_0 がCを示すとき、 Z_0 は、 R_{20} と一緒にあって、COを形成し; また、 Z_0 がS又はOを示すとき、 Z_0 は、 R_{20} と一緒にあって、それぞれS又はOを形成する)、

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

146

R_{30} 及び R_{40} は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、保護されてもよい水酸基、若しくは保護されてもよいアミノ酸、又は低級アルキル基、アリール基若しくはアラルキル基（該低級アルキル基、該アリール基又は該アラルキル基は、〈置換基群 α_0 〉及び〈置換基群 γ_0 〉より選択される同一若しくは異なる

5 置換基を1個若しくは2個以上有してもよい）を示し、

ここで、〈置換基群 α_0 〉及び〈置換基群 γ_0 〉は、下記の通りであり、〈置換基群 β 〉は、請求項1と同義である。

〈置換基群 α_0 〉：

保護されていてもよい水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、ニトロ基、保護されて
10 いてもよいカルボキシ基、カルバモイル基、ホルミル基、低級アルカノイル基、
低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルカルボニルオキ
シ基、低級アルキルカルバモイル基、ジ低級アルキルカルバモイル基、カルバモ
イルオキシ基、低級アルキルカルバモイルオキシ基、ジ低級アルキルカルバモイ
ルオキシ基、保護されていてもよいアミノ基、低級アルキルアミノ基、ジ低級ア
15 ルキルアミノ基、トリ低級アルキルアンモニオ基、低級アルカノイルアミノ基、
アロイルアミノ基、低級アルカノイルアミジノ基、低級アルキルスルホニルアミ
ノ基、保護されていてもよいヒドロキシイミノ基、低級アルコキシイミノ基、低
級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基及
びスルファモイル基

20 〈置換基群 γ_0 〉：

保護されていてもよいヒドロキシ低級アルキル基、シアノ低級アルキル基、ハロ
低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ低級アルキル基、カルバモイ
ル低級アルキル基、保護されていてもよいアミノ低級アルキル基、低級アルキル
アミノ低級アルキル基、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基、及びトリ低級ア
25 ルキルアンモニオ低級アルキル基

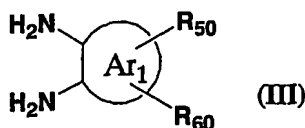
〕で表される化合物と、

一般式（III）：

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

147



〔式中、

Ar₁は、隣接するピラジノン環の5位及び6位と縮環する、アリール基又は
 ピリジル基、ピリミジニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、チエニル基及びピラ
 5 ジニル基からなる群より選択される5員環若しくは6員環の芳香族複素環を示し、

R₅₀及びR₆₀は、同一又は異なって、水素原子；

＜置換基群α₀＞及び＜置換基群γ₀＞より選択される置換基；

式：Y₁－W－Y₂－R_{p0}

（ここで、

- 10 R_{p0}は、水素原子を示すか；或いは、低級アルキル基、シクロ低級アルキ
 ル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、又はアリール基〔該低級アルキル
 基、該シクロ低級アルキル基、該低級アルケニル基、該低級アルキニル基、又は
 該アリール基は、＜置換基群α₀＞より選択される同一若しくは異なる置換基を
 1個若しくは2個以上有していてもよい〕を示すか；或いは、＜置換基群δ＞よ
 15 り選択される芳香族複素環基又は＜置換基群ε＞より選択される脂肪族複素環基
 を示し、

- Wは、単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、N
 R_{q0}、SO₂NR_{q0}、N(R_{q0})SO₂NR_{r0}、N(R_{q0})SO₂、CH(OR_{q0})、
 CONR_{q0}、N(R_{q0})CO、N(R_{q0})CONR_{r0}、N(R_{q0})COO、
 20 N(R_{q0})CSO、N(R_{q0})COS、C(R_{q0})=CR_{r0}、C≡C、CO、
 CS、OC(O)、OC(O)NR_{q0}、OC(S)NR_{q0}、SC(O)、SC(O)
 NR_{q0}又はC(O)O〔ここで、R_{q0}及びR_{r0}は、水素原子、低級アルキル基、
 アリール基又はアラルキル基を示す〕示し、

- Y₁及びY₂は、同一又は異なって、単結合又は直鎖状若しくは分枝状の低
 25 級アルキレン基を示す）；

或いは、C₃－C₈シクロアルキル基、C₅－C₈シクロアルケニル基及びアリール
 基からなる群より選ばれる脂肪族若しくは芳香族環状置換基（該脂肪族若しくは

WO 02/02550

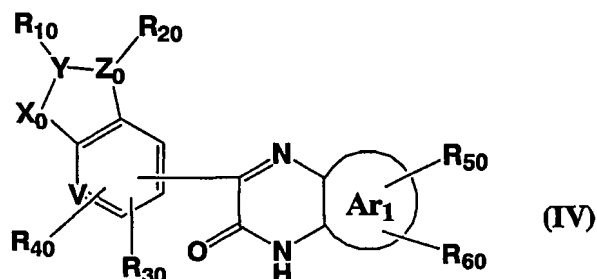
PCT/JP01/05545

148

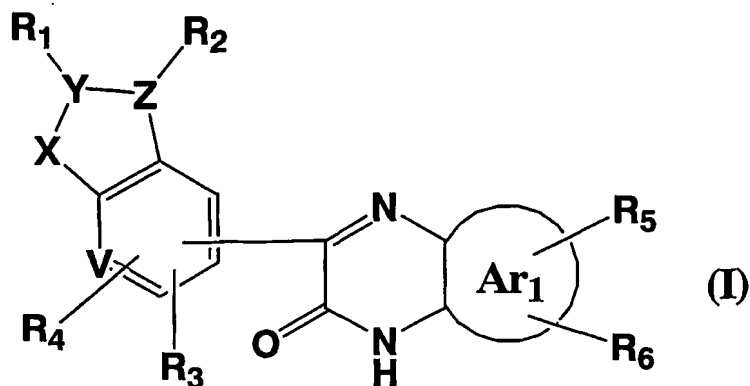
芳香族環状置換基は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい）、

又は<置換基群 β >より選択されるN、S若しくはOを少なくとも1個含む5員環若しくは6員環である芳香族若しくは脂肪族複素環（該芳香族若しくは脂肪族複素環は、低級アルキル基； C_3-C_8 シクロアルキル基若しくはアリール基で置換される低級アルキル基； 又は C_3-C_8 シクロアルキル基を有していてもよい）を示し、

ここで、<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >は、前記の意味を有し、<置換基群 β >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、請求項1と同義である〕で表される化合物とを反応させ、一般式（IV）：



（式中、 Ar_1 、 X_0 、 Y 、 Z_0 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 及び R_{60} 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する）の化合物を得て、適宜、上記式（IV）の化合物中の保護基を除去し、一般式（I）：



〔式中、 Ar_1 、 X 、 Y 、 Z 、 V 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、及び R_6 、並びに、<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >、及び<置

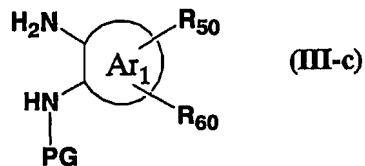
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

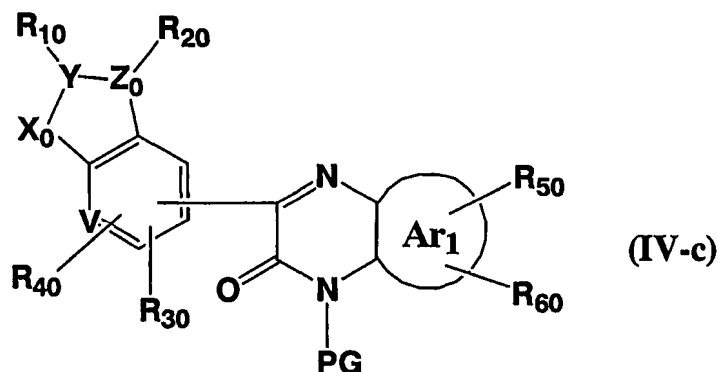
149

換基群 ϵ > は、請求項 1 と同義である] で表される化合物を得るか、

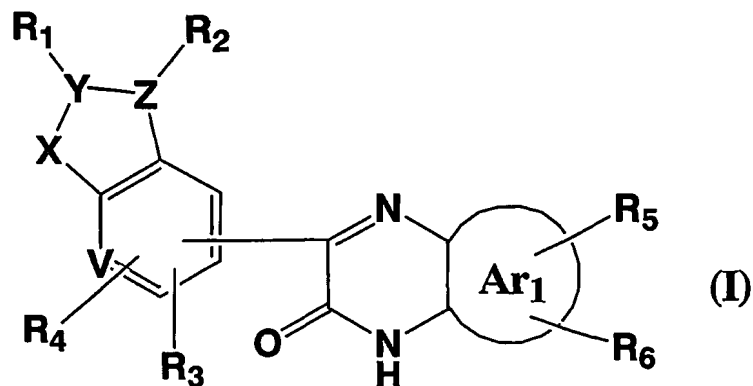
* 或いは、上記式 (I I) で表される化合物と、一般式 (I I I - c) :



(式中、PG は、アミノ基の保護基を示し、Ar₁、R₅₀ 及び R₆₀、並びに <置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ > 及び <置換基群 ϵ > は、前記の意味を有する) で表される化合物とを反応させ、一般式 (I V - c) :



(式中、Ar₁、X₀、Y、Z₀、V、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀、及び PG、並びに <置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ > 及び <置換基群 ϵ > は、前記の意味を有する) の化合物を位置選択的に得て、適宜、上記式 (I V - c) の化合物中の保護基を除去し、一般式 (I) :



[式中、Ar₁、X、Y、Z、V、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、及び R₆、並びに、<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >、及び <置換基群 ϵ > は、前記の意味を有する]

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

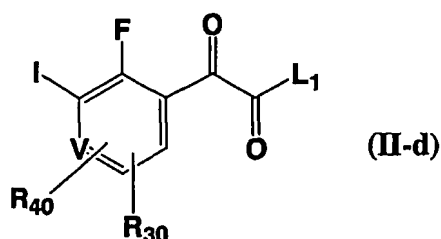
150

換基群 ϵ は、請求項 1 と同義である] で表される化合物を得る、
ことを特徴とする製造方法。

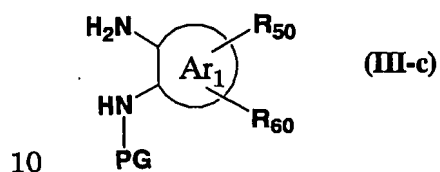
18. 請求項 1 記載の一般式 (I) で示されるピラジノン誘導体 ($n=0$ の場合)

5 の製造方法であって、

一般式 (II-d) :

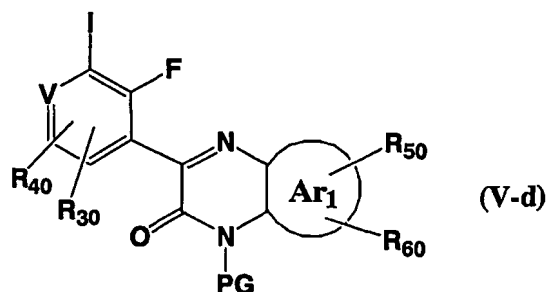


(式中、V、 R_{30} 、 R_{40} 及び L_1 、並びに<置換基群 α_0 >及び<置換基群 γ_0 >、は、請求項 17 と同義である) で表される化合物と、一般式 (III-c) :



10

(式中、 Ar_1 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、請求項 17 と同義である) で表される化合物とを反応させ、一般式 (V-d) :



15 (式中、 Ar_1 、V、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、前記の意味を有する) で表される化合物を得て、

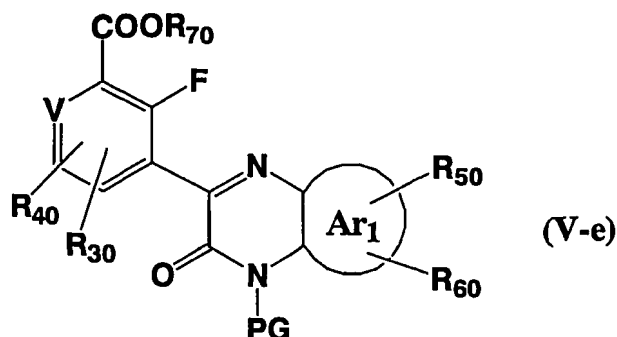
次に、上記式 (V-d) の化合物を、パラジウム触媒下、一酸化炭素と反応さ

WO 02/02550

PCT/JP01/05545

151

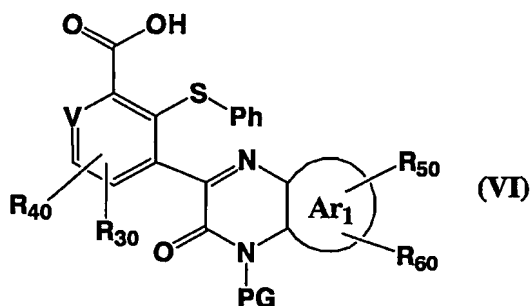
せて、一般式 (V-e) :



(式中、 R_{70} は、低級アルキル基を示し、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

次に、

* (B-1) 上記式 (V-e) の化合物とベンジルチオールとを反応させて、スルフィド誘導体を得て、次に、このスルフィド誘導体中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式 (VI) :



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

次に、上記式 (VI) の化合物と一般式 (VII) :

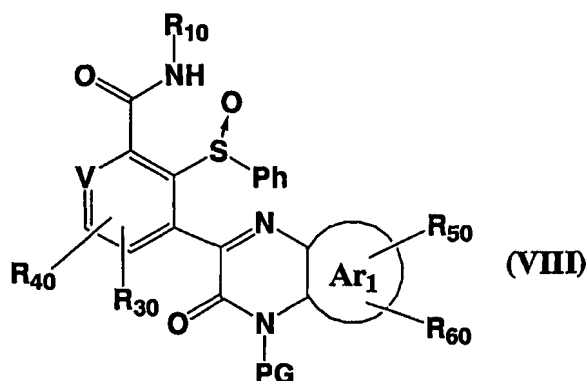


(式中、 R_{10} は前記の意味を有する)で表されるアミン類との縮合後、得られた化合物を酸化反応に付して、一般式 (VIII) :

WO 02/02550

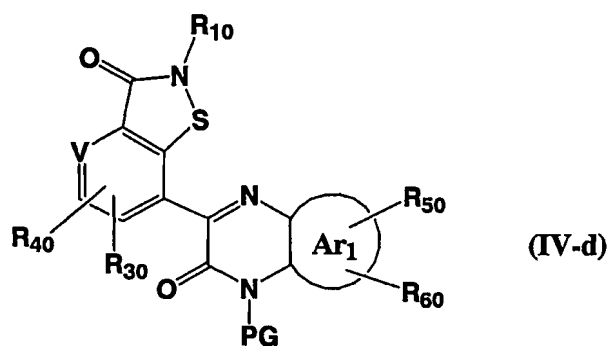
PCT/JP01/05545

152



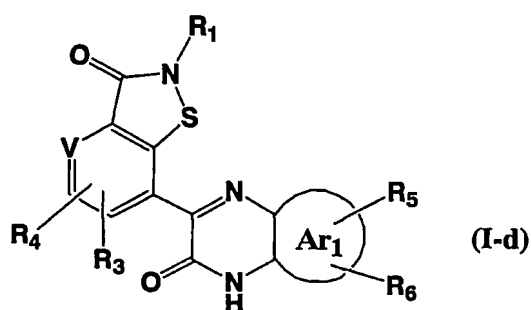
(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

- 5 次に、上記式(VIII)の化合物を酸性条件で分子内環化反応に付して、一般式(IV-d)：



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >

- 10 >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式(IV-d)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I-d)：



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置

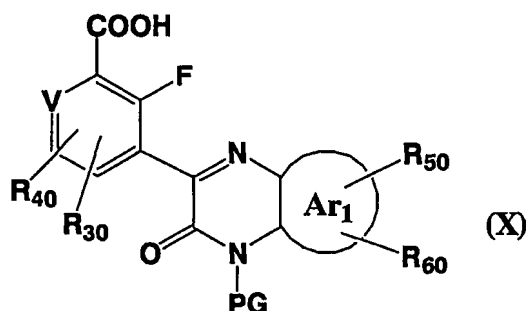
WO 02/02550

PCT/JP01/05545

153

換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、請求項 1 と同義である) で表される化合物〔即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、かつ、 $Z=S$ である一般式 (I) で表される化合物〕を得るか、

- 5 * (B-2) 或いは、上記式 (V-e) の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式 (X) :



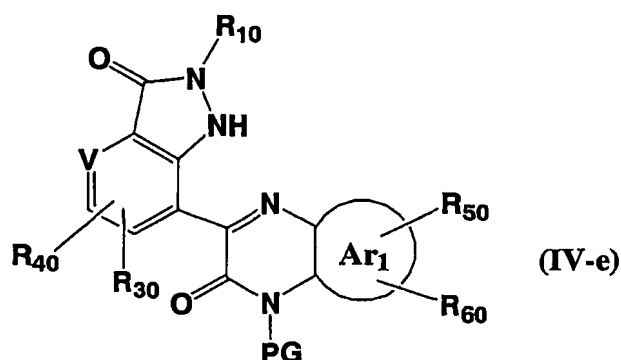
- (式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ϵ >は、
10 前記の意味を有する) で表されるカルボン酸誘導体を得て、

次に、上記式 (X) の化合物と一般式 (XXIII) :



- (式中、 R_{10} は、前記の意味を有し、 Boc は、tert-ブチルオキシカルボニル基を示す) で表される Boc 保護ヒドラジン誘導体とを、縮合剤存在下で
15 縮合させて、アミド化合物を得て、

次に、このアミド化合物を酸処理することにより Boc 保護基を除去し、さらに分子内環化反応に付し、一般式 (IV-e) :

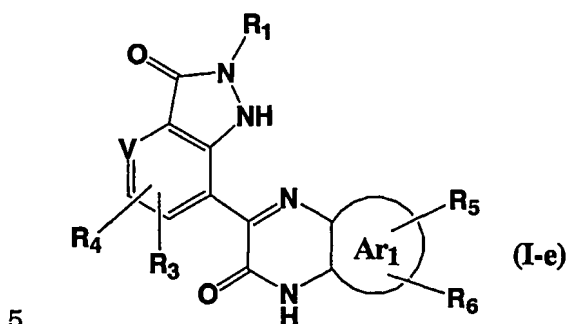


WO 02/02550

PCT/JP01/05545

154

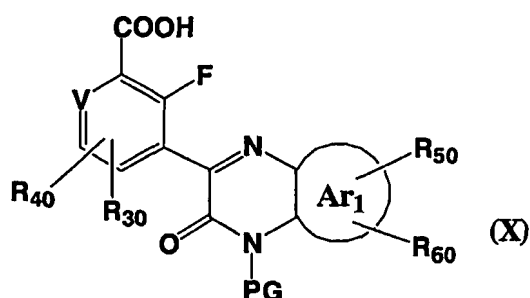
(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、適宜、上記式(I V - e)の化合物中の保護基を除去し、一般式(I - e) :



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_1 、 R_3 、 R_4 、 R_5 及び R_6 、並びに<置換基群 α >、<置換基群 β >、<置換基群 γ >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、請求項1と同義である)で表される化合物〔即ち、 $X=CO$ であり、 $Y=N$ であり、かつ、 $Z=N$ である一般式(I)で表される化合物〕を得るか、

10

* (B-3) 或いは、上記式(V - e)の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(X) :



(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及びPG、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、

15

次に、上記式(X)の化合物と一般式(X I) :



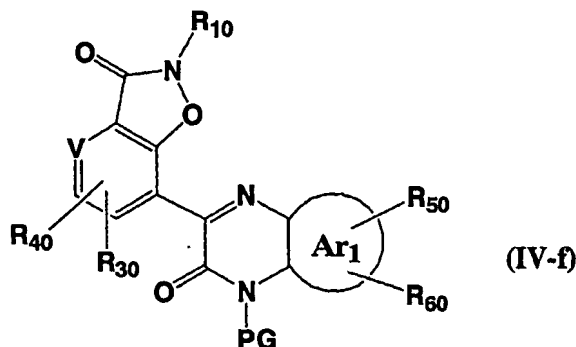
(式中、 R_{10} 及びPGは、前記の意味を有する)で表されるオキシム誘導体との

WO 02/02550

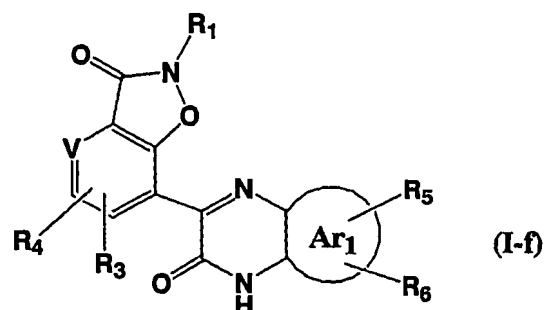
PCT/JP01/05545

155

縮合後、得られた化合物中の保護基PGを脱離し、さらに分子内閉環反応に付して、一般式(IV-f)：



(式中、Ar₁、V、R₁₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀及びPG、並びに<置換基群α₀>、<置換基群β>、<置換基群γ₀>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する)の化合物を得て、適宜、上記式(IV-f)の化合物中の保護基を除去して、一般式(I-f)：



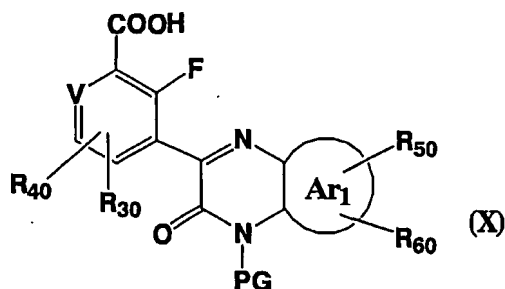
(式中、Ar₁、R₁、R₃、R₄、R₅及びR₆、並びに<置換基群α>、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、請求項1と同義である)で表される化合物〔即ち、X=COであり、Y=Nであり、かつ、Z=Oである一般式(I)で表される化合物〕を得るか、

* (B-4) 或いは、上記式(V-e)の化合物中の安息香酸エステルを加水分解して、一般式(X)：

WO 02/02550

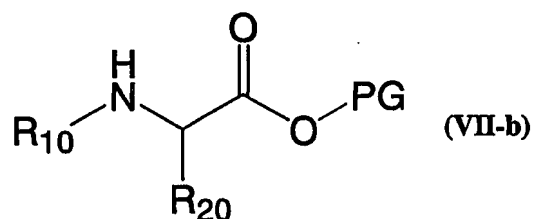
PCT/JP01/05545

156

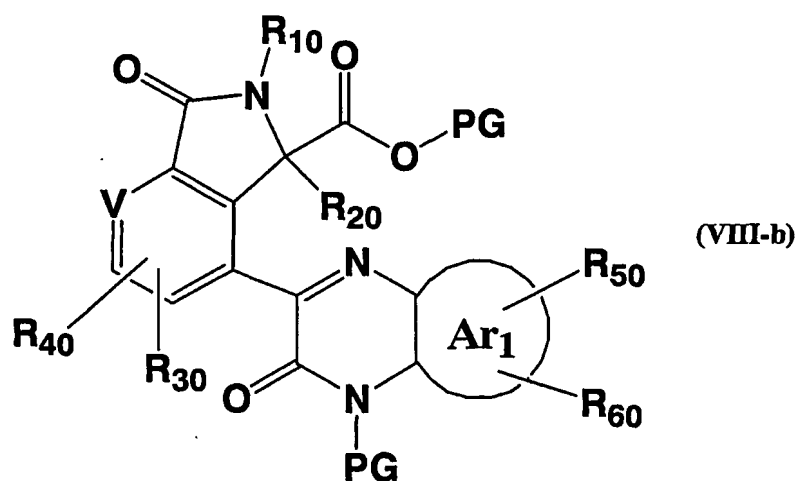


(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)の化合物を得て、

5 次に、上記式(X)の化合物と一般式(VII-b)：



(式中、 R_{10} 、 R_{20} 及び PG は、前記の意味を有する)で表される α -アミノ酸誘導体との縮合後、得られた化合物を塩基性条件下で分子内環化反応に付し、一般式(VIII-b)：



10

(式中、 Ar_1 、 V 、 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 及び PG 、並びに<置換基群 α_0 >、<置換基群 β >、<置換基群 γ_0 >、<置換基群 δ >及び<置換基群 ε >は、前記の意味を有する)で表される化合物を得て、

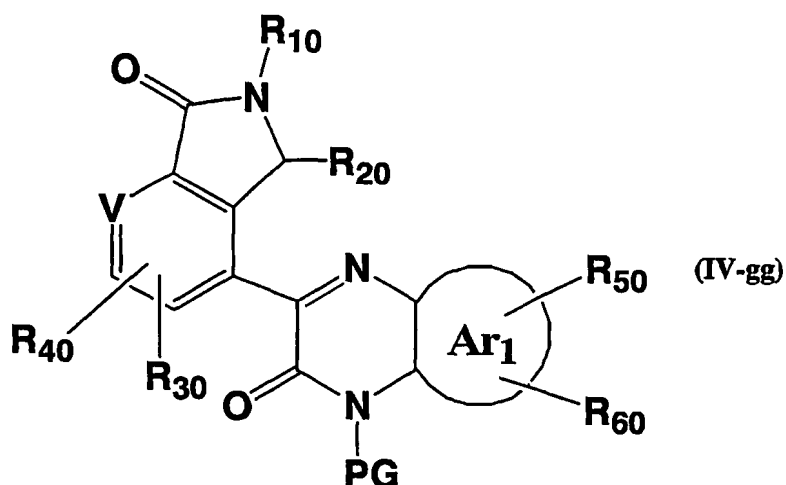
次に、上記式(VIII-b)の化合物中のピロリジノン環上のカルボン酸保

WO 02/02550

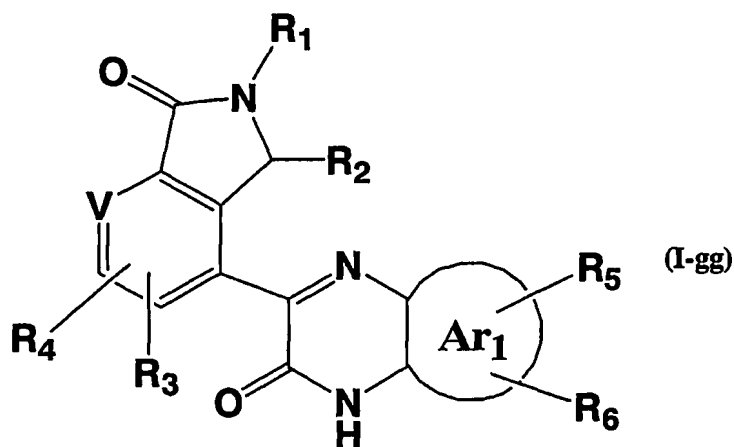
PCT/JP01/05545

157

護基PGを脱保護し、得られた化合物中のカルボン酸を脱炭酸し、一般式（IV-gg）：



（式中、Ar₁、V、R₁₀、R₂₀、R₃₀、R₄₀、R₅₀、R₆₀及びPG、並びに
5 <置換基群α₀>、<置換基群β>、<置換基群γ₀>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、前記の意味を有する）で表される化合物を得て、適宜、上記式（IV-gg）の化合物中の保護基を除去し、一般式（I-gg）：



（式中、Ar₁、V、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅及びR₆、並びに<置換基群α
10 >、<置換基群β>、<置換基群γ>、<置換基群δ>及び<置換基群ε>は、請求項1と同義である）で表される化合物〔即ち、X=COであり、Y=Nであり、かつ、Z=CHである一般式（I）で表される化合物〕を得る、ことを特徴とする製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05545

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/14, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00, A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/14, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00, A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Chemical Abstracts, Vol.100, abstract No.34499	1,17,18
X	Chemical Abstracts, Vol.81, abstract No.120578	1,17,18
A	WO 97/16447 A1 (Mitotix Inc.), 09 May, 1997 (09.05.97), & US 5733920 A & AU 9711164 A	1-18
A	EP 371564 A2 (Janssen Pharmaceutica N.V.), 06 June, 1990 (06.06.90), & US 5028606 A & US 5037829 A & CA 2002864 A & DK 8905994 A & NO 8904734 A & AU 8945646 A & HU 52498 A & ZA 8909076 A & SU 1780536 A & IL 92486 A & CN 1042912 A & JP 2-223579 A & US 5151421 A & US 5185346 A & US 5268380 A & US 5441954 A & CN 1106004 A & CN 1106005 A & US 5612354 A	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27 August, 2001 (27.08.01)


Date of mailing of the international search report
11 September, 2001 (11.09.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JPO1/05545	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/114, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00, A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00, 35/00			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D401/14, 403/04, 403/14, 413/04, 417/04, 417/114, 471/04, 487/04, 513/04, 519/00, A61K31/498, 4985, 519, 5377, 5513, 553, A61P43/00, 35/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号	
X	Chemical Abstracts, vol. 100, abstract no. 34499	1, 17, 18	
X	Chemical Abstracts, vol. 81, abstract no. 120578	1, 17, 18	
A	WO 97/16447 A1 (MITOTIX INC.) 9. May. 1997 (09. 05. 97) & US 5733920 A & AU 9711164 A	1-18	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献			
国際調査を完了した日 27. 08. 01		国際調査報告の発送日 11.09.01	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 富永 保  電話番号 03-3581-1101 内線 3490	

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO1/05545

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 371564 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 6. Jun. 1990 (06.06.90) & US 5028606 A & US 5037829 A & CA 2002864 A & DK 8905994 A & NO 8904734 A & AU 8945646 A & HU 52498 A & ZA 8909076 A & SU 1780536 A & IL 92486 A & CN 1042912 A & JP 2-223579 A & US 5151421 A & US 5185346 A & US 5268380 A & US 5441954 A & CN 1106004 A & CN 1106005 A & US 5612354 A	1-18